



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Pembrolizumab

Vom 4. April 2019

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	19
4. Verfahrensablauf .....	19
5. Beschluss .....	22
6. Anhang .....	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	26
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>27</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	27
2. Bewertungsentscheidung.....	27
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	27
2.2 Nutzenbewertung .....	27
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	27
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	27
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27
2.2.4 Therapiekosten .....	27
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....</b>	<b>28</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	37
5.1 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH .....	37
5.2 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	47

5.3	Stellungnahme: Merck Serono GmbH .....	54
5.4	Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH .....	61
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	65
5.6	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer .....	74
5.7	Stellungnahme: DGHO, DGHNO, DGMKG .....	100
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>117</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	117
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	128
2.1	Evidenzsynopse 2014 .....	128
2.2	Evidenzsynopse 2018 .....	143

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Pembrolizumab wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 04. September 2018 hat Pembrolizumab (KEYTRUDA®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 02. Oktober 2018, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) gemäß Fachinformation**

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Pembrolizumab sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- Bleomycin, Carboplatin, Cetuximab, Cisplatin, Docetaxel, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Nivolumab.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Resektion und/oder die Strahlentherapie in Betracht. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten wird allerdings davon ausgegangen, dass eine Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.
- Die Durchführung einer Resektion und/oder Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Nivolumab: Beschluss vom 17. November 2017
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Demnach konnten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine systematischen Reviews identifiziert werden. In den als relevant identifizierten Leitlinien erfolgt teilweise eine umfassende Betrachtung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, teilweise werden aber auch nur bestimmte Lokalisationen adressiert.

Die nach Zulassung des Wirkstoffs Nivolumab im Anwendungsgebiet veröffentlichten internationalen Leitlinien empfehlen einhellig und mit hohem Empfehlungsgrad eine Behandlung mit Nivolumab, andere Behandlungsoptionen werden in diesen Leitlinien demgegenüber nachrangig benannt. Zudem maßgeblich, wurde in der Nutzenbewertung für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie gegenüber Methotrexat (Beschluss vom 17. November 2017) festgestellt. Hierbei zeigte sich eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer durch die Behandlung mit Nivolumab gegenüber Methotrexat. Wenngleich es sich bei Nivolumab noch um eine relativ neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt, zeigen die Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie die einhelligen Empfehlungen in aktuellen Leitlinien auf, dass Nivolumab regelhaft gegenüber den anderen Arzneimitteltherapien zu bevorzugen ist. Daher wird Nivolumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden

Anwendungsgebiet festgelegt. In der Nutzenbewertung zu Nivolumab wurde festgestellt, dass für die Gruppe der Patienten mit einer späten Progression nach einer platinbasierten Therapie, für die auch eine erneute platinbasierte Therapie infrage kommt, kein Zusatznutzen für Nivolumab belegt ist (Beschluss vom 17. November 2017). Dem lag zugrunde, dass diese Patienten in der pivotalen Studie nicht untersucht worden waren und somit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in dieser Patientengruppe vorgelegen haben. Die einhelligen Empfehlungen in aktuellen Leitlinien für Nivolumab beziehen sich auf dessen Anwendungsgebiet ohne dabei eine Differenzierung zwischen früher und später Progression vorzunehmen. Dementsprechend haben sich auch die medizinischen Experten über Nivolumab in ihren Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geäußert. Unter Berücksichtigung der limitierten Evidenz für eine platinbasierte Re-Therapie wird vom G-BA in der Gesamtbetrachtung des vorliegenden Evidenzkörpers Nivolumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet erachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit dem vorliegenden Beschluss ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:

„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.“

zu

„Nivolumab“.

Mit dieser Änderung wird den im Stellungnahmeverfahren von medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards bei der Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie Rechnung getragen. Demnach steht nunmehr mit Nivolumab eine Behandlungsoption zur Verfügung, die regelhaft anderen Behandlungsoptionen vorzuziehen ist. Dieser Wandel im Therapiestandard spiegelt sich in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider und geht konsistent mit den Ergebnissen zur Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V von Nivolumab für Patienten mit frühem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie einher. Der G-BA hält es daher für sachgerecht nunmehr Nivolumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bestimmen.

#### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

#### Ergänzende Darstellung der Studienergebnisse der KEYNOTE 040

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für das Nutzenbewertungsverfahren Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 040 zum Vergleich von Pembrolizumab vs. einer Therapie nach Wahl des Arztes (unter Auswahl von Methotrexat oder Cetuximab oder Docetaxel) vorgelegt. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Mundhöhle, Mundrachen, unterer Teil des Rachens und Kehlkopf) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie. Aufgrund der gewählten Einschlusskriterien sollten in der Studie zum einen Patientinnen und Patienten untersucht werden, bei denen ein Rezidiv oder eine Progression innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie aufgetreten war, aber auch Patientinnen und Patienten, bei denen eine Progression unter der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadiums jederzeit (also auch später als 6 Monate) festgestellt wurde. Wie groß der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Studie ist, ist jedoch unklar. Eine kurative Behandlungsoption kam für die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht mehr in Betracht. 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 Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum Auftreten einer bestätigten Progression der Erkrankung, Beginn einer neuen Krebstherapie, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Tod oder bis zum Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab. Nach Abbruch der Studienmedikation (beispielsweise aufgrund einer Krankheitsprogression) konnten Folgetherapien ohne Einschränkungen durchgeführt werden. Ein Therapiewechsel von der Kontroll- auf die Prüfintervention war in der Studie jedoch nicht vorgesehen.

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

Die Zulassung von Pembrolizumab stellt auf Tumoren mit PD-L1-Expression (Tumor Proportion Score (TPS)  $\geq 50$  %) ab. Der Anteil der entsprechenden Patientengruppe beträgt mit 129 Patientinnen und Patienten ca. 26 % der gesamten Studienpopulation. Hinsichtlich der in der Studie zur Verfügung stehenden Komparatoren ist allein Metothrexat in Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie zugelassen.

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse der Studie KEYNOTE 040 sind der Dossierbewertung des IQWiG (A18-67) vom 11. Januar 2019 entnommen.

Die Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 040 entspricht nicht der mit dem vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab), weshalb die im Dossier für die Nutzenbewertung vorgelegten Ergebnisse zum direkten Vergleich mit der Vergleichstherapie der Studie KEYNOTE 040 eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht ermöglichen.

Die Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 040 sind nachfolgend dargestellt:

Studie KEYNOTE 040: Patienten mit TPS  $\geq 50$  %: Pembrolizumab **vs.** Therapie nach Wahl des Arztes<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-67) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>					
	64	11,6 [8,3; 19,5] 41 (64,1)	65	6,6 [4,8; 9,2] 56 (86,2)	0,53 [0,35; 8,81] 0,003 AD = +5,0 Monate
<b>Morbidität</b>					
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung<sup>3</sup></b>					
Es liegen keine Daten vor.					
<b>Symptomskalen EORTC QLQ-C30</b>					
Erschöpfung	64	1,4 [1,3; 3,5] 43 (67,2)	57	2,1 [1,4; 6,1] 21 (36,8)	1,26 [0,72; 2,22] 0,421
Übelkeit und Erbrechen	64	n. e. [4,9; n. b.] 20 (31,3)	57	5,6 [1,4; n. b.] 15 (26,3)	0,70 [0,34; 1,41] 0,316
Schmerzen	64	4,1 [2,1; 7,9] 33 (51,6)	57	2,8 [1,4; 5,6] 23 (40,4)	0,77 [0,43; 1,38] 0,385
Dyspnoe	64	12,0 [4,4; n. b.] 23 (35,9)	57	3,0 [1,4; n. b.] 19 (33,3)	0,51 [0,26; 1,00] 0,051
Schlaflosigkeit	64	6,2 [3,2; 12,0] 29 (45,3)	57	3,7 [2,3; 8,7] 17 (29,8)	0,88 [0,45; 1,72] 0,717
Appetitverlust	64	4,9 [2,4; 8,9] 34 (53,1)	57	5,6 [1,4; 8,7] 18 (31,6)	0,98 [0,52; 1,86] 0,949
Verstopfung	64	6,0 [2,8; n. b.] 27 (42,2)	57	3,5 [1,4; n. b.] 17 (29,8)	0,83 [0,43; 1,61] 0,583
Diarrhö	64	n. e. [10,6; n. b.]	57	n. e. [2,1; n. b.]	0,48 [0,21; 1,13]

<sup>3</sup> Dossier Pembrolizumab (rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) Modul 4A vom 2. Oktober 2018

Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
		14 (21,9)		11 (19,3)	0,095
<b>Symptomskalen EORTC QLQ-H&amp;N35</b>					
Schmerzen	64	7,8 [3,5; n. b.] 24 (37,5)	57	3,5 [1,6; n. b.] 15 (26,3)	1,02 [0,50; 2,07] 0,959
Schluckprobleme	64	4,8 [2,8; 7,3] 32 (50,0)	57	6,1 [2,8; n. b.] 13 (22,8)	1,40 [0,71; 2,78] 0,335
Gefühlsstörungen	64	4,4 [2,1; 13,8] 31 (48,4)	57	3,4 [1,5; n. b.] 15 (26,3)	1,17 [0,60; 2,28] 0,645
Sprachprobleme	64	2,8 [1,4; 4,9] 38 (59,4)	57	2,1 [0,8; n. b.] 21 (36,8)	0,96 [0,54; 1,70] 0,884
Zahnprobleme	64	8,4 [3,6; n. b.] 22 (34,4)	57	5,6 [2,3; n. b.] 13 (22,8)	0,73 [0,36; 1,49] 0,393
Probleme beim Mundöffnen	64	7,9 [3,5; n. b.] 23 (35,9)	57	5,6 [2,3; n. b.] 14 (24,6)	1,00 [0,49; 2,05] 0,993
Mundtrockenheit	64	10,6 [3,5; n. b.] 24 (37,5)	57	5,6 [2,8; n. b.] 13 (22,8)	1,13 [0,55; 2,33] 0,743
Klebriger Speichel	64	10,4 [3,6; n. b.] 22 (34,4)	57	2,3 [1,5; n. b.] 19 (33,3)	0,57 [0,29; 1,11] 0,098
Husten	64	8,2 [2,5; n. b.] 25 (39,1)	57	4,8 [2,8; n. b.] 13 (22,8)	0,83 [0,41; 1,70] 0,615
Krankheitsgefühl	64	5,0 [3,6; 10,1] 31 (48,4)	57	3,0 [1,4; n. b.] 17 (29,8)	0,91 [0,48; 1,73] 0,782
<b>Gesundheitszustand</b>					
EQ-5D VAS	Keine verwertbaren Daten.				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand EORTC QLQ-C30</b>					

Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Allgemeiner Gesundheitszustand	64	4,9 [2,3; 16,2] 31 (48,4)	57	n. e. [0,8; n. b.] 16 (28,1)	1,01 [0,52; 1,96] 0,974
Rollenfunktion	64	3,5 [1,4; 7,6] 35 (54,7)	57	3,5 [1,4; n. b.] 18 (31,6)	0,98 [0,53; 1,81] 0,949
Körperliche Funktion	64	5,0 [3,5; 11,4] 30 (46,9)	57	2,8 [1,4; 16,8] 19 (33,3)	0,91 [0,47; 1,75] 0,778
Emotionale Funktion	64	4,9 [2,1; n. b.] 32 (50,0)	57	5,6 [2,1; n. b.] 14 (24,6)	1,30 [0,66; 2,57] 0,453
Kognitive Funktion	64	4,9 [3,5; 7,8] 31 (48,4)	57	2,3 [1,4; 6,3] 20 (35,1)	0,66 [0,35; 1,25] 0,200
Soziale Funktion	64	6,5 [3,5; n. b.] 28 (43,8)	57	2,8 [1,2; n. b.] 17 (29,8)	0,86 [0,45; 1,67] 0,666
<b>Funktionsskalen EORTC QLQ-H&amp;N35</b>					
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	64	3,6 [2,4; 12,0] 31 (48,4)	57	2,8 [0,9; 4,8] 22 (38,6)	0,66 [0,36; 1,18] 0,157
Probleme mit Sozialkontakten	64	3,6 [1,4; n. b.] 30 (46,9)	57	2,1 [1,2; 4,8] 22 (38,6)	0,88 [0,49; 1,58]; 0,671
Verminderte Sexualität	64	2,5 [1,4; n. b.] 31 (48,4)	57	5,6 [2,1; n. b.] 14 (24,6)	1,57 [0,79; 3,13] 0,199
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	64	1,1 [0,4; 2,7] 64 (100,0)	61	1,0 [0,6; 1,6] 58 (95,1)	-
SUE	64	45,9 [18,9; n. b.] 32 (50,0)	61	n. e. [11,6; n. b.] 23 (37,7)	1,13 [0,66; 1,94] 0,662
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)	64	19,3 [9,0; 44,6] 41 (64,1)	61	8,9 [3,3; n. b.] 35 (57,4)	0,80 [0,51; 1,27] 0,340

Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Abbruch wegen UE	64	n. e. [70,6; n. b.] 8 (12,5)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (14,8)	0,60 [0,23; 1,61] 0,311
<b>Spezifische UE<sup>b</sup></b>					
Immunvermittelte UEs	64	35,4 [21,1; n. b.] 22 (34,4)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (6,6)	4,39 [1,50; 12,79] 0,007
Schwerwiegende immunvermittelte UEs	64	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (7,8)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (3,3)	2,11 [0,41; 10,92] 0,375
Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	64	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (1,6)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (3,3)	0,34 [0,03; 3,90] 0,383
<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung <sup>b</sup> Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; vs. = versus					

Studie KEYNOTE 040: Patienten mit TPS ≥ 50 %: Teilpopulation: Pembrolizumab vs. Methotrexat<sup>4</sup>

Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Mortalität</b>					

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-67) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	16	17,0 [5,7; n. b.] 10 (62,5)	21	6,0 [1,6; 9,0] 18 (85,7)	0,47 [0,19; 1,15] 0,100
<b>Morbidität</b>					
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung<sup>5</sup></b>					
Es liegen keine Daten für die Teilpopulation vor.					
<b>Symptomskalen EORTC QLQ-C30</b>					
Erschöpfung	16	2,1 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	2,1 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	1,99 [0,41; 9,69] 0,394
Übelkeit und Erbrechen	16	5,9 [0,7; n. b.] 8 (50,0)	19	n. e. [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,70 [0,18; 2,71] 0,609
Schmerzen	16	n. e. [0,8; n. b.] 6 (37,5)	19	2,1 [0,7; 3,8] 8 (42,1)	0,50 [0,13; 1,94] 0,314
Dyspnoe	16	7,6 [1,4; n. b.] 7 (43,8)	19	4,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,71 [0,16; 3,12] 0,646
Schlaflosigkeit	16	n. e. [0,7; n. b.] 6 (37,5)	19	3,7 [1,2; n. b.] 5 (26,3)	1,03 [0,18; 6,00] 0,970
Appetitverlust	16	8,0 [0,7; n. b.] 8 (50,0)	19	1,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	2,17 [0,24; 19,33] 0,489
Verstopfung	16	3,6 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	n. e. [0,7; n. b.] 4 (21,1)	1,42 [0,26; 7,71] 0,682
Diarrhö	16	k. A. 5 (31,3)	16	k. A. 2 (10,5)	k. A.
<b>Symptomskalen EORTC QLQ-H&amp;N35</b>					

<sup>5</sup> Dossier Pembrolizumab (rezidivierendes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) Modul 4A vom 2. Oktober 2018

Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Schmerzen	16	1,4 [0,7; 8,7] 10 (62,5)	19	n. e. [0,7; n. b.] 4 (21,1)	1,96 [0,41; 9,45] 0,402
Schluckprobleme	16	7,3 [2,1 n. b.] 8 (50,0)	19	4,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	1,11 [0,20; 6,10] 0,906
Gefühlsstörungen	16	2,6 [0,7; n. b.] 8 (50,0)	19	n. e. [0,7; n. b.] 4 (21,1)	1,83 [0,36; 9,15] 0,464
Sprachprobleme	16	4,3 [1,2; n. b.] 8 (50,0)	19	0,8 [0,7; n. b.] 7 (36,8)	0,51 [0,15; 1,75] 0,286
Zahnprobleme	16	n. e. [8,9; n. b.] 3 (18,8)	19	n. e. [1,5; n. b.] 2 (10,5)	1,17 [0,10; 14,26] 0,903
Probleme beim Mundöffnen	16	n. e. [2,2; n. b.] 4 (25,0)	19	4,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	1,74 [0,18; 16,51] 0,628
Mundtrockenheit	16	4,4 [1,4; n. b.] 7 (43,8)	19	4,5 [0,8; n. b.] 3 (15,8)	2,97 [0,34; 25,83] 0,324
Klebriger Speichel	16	n. e. [1,4; n. b.] 5 (31,3)	19	1,8 [0,7; n. b.] 7 (36,8)	0,71 [0,16; 3,13] 0,647
Husten	16	2,1 [0,7; 8,7] 9 (56,3)	19	4,7 [0,7; 4,7] 3 (15,8)	3,49 [0,40; 30,12] 0,256
Krankheitsgefühl	16	6,2 [1,4; n. b.] 8 (50,0)	19	1,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,83 [0,14; 5,11] 0,842
<b>Gesundheitszustand</b>					
EQ-5D VAS	Keine verwertbaren Daten.				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand EORTC QLQ-C30</b>					
Allgemeiner	16	4,9	19	0,8	0,75

Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesundheitszustand		[0,7; 16,2] 8 (50,0)		[0,7; n. b.] 7 (36,8)	[0,19; 2,92] 0,676
Rollenfunktion	16	n. e. [1,2; n. b.] 7 (43,8)	19	0,7 [0,7; 2,4] 9 (47,4)	0,29 [0,08; 1,07] 0,064
Körperliche Funktion	16	n. e. [0,7; n. b.] 6 (37,5)	19	0,8 [0,7; n. b.] 7 (36,8)	0,72 [0,19; 2,80] 0,640
Emotionale Funktion	16	n. e. [0,7; n. b.] 7 (43,8)	19	n. e. [0,7; n. b.] 5 (26,3)	2,07 [0,41; 10,40] 0,378
Kognitive Funktion	16	4,3 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	3,5 [0,7; 3,5] 5 (26,3)	1,88 [0,36; 9,75] 0,451
Soziale Funktion	16	9,7 [0,7; n. b.] 7 (43,8)	19	1,5 [0,7; n. b.] 6 (31,6)	0,93 [0,21; 4,09] 0,926
<b>Funktionsskalen EORTC QLQ-H&amp;N35</b>					
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	16	3,6 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	0,8 [0,7; 3,7] 10 (52,6)	0,49 [0,16; 1,53] 0,223
Probleme mit Sozialkontakten	16	n. e. [1,4; n. b.] 6 (37,5)	19	0,8 [0,7; n. b.] 8 (42,1)	0,50 [0,14; 1,82] 0,297
Verminderte Sexualität	16	2,1 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	1,2 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,99 [0,25; 3,97] 0,991
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	16	0,6 [0,1; 3,0] 16 (100,0)	20	0,6 [0,3; 1,1] 19 (95,0)	-
SUE	16	n. e. [3,0; n. b.] 7 (43,8)	20	n. e. [9,4; n. b.] 7 (35,0)	1,08 [0,38; 3,12] 0,881
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)	16	26,8 [3,3; n. b.] 9 (56,3)	20	5,4 [1,1; 17,1] 14 (70,0)	0,45 [0,19; 1,08] 0,074

Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Abbruch wegen UE	16	k. A. 1 (6,3)	20	k. A. 4 (20,0)	k. A.
<b>Spezifische UE<sup>b</sup></b>					
Immunvermittelte UEs	16	43,3 [9,4; n. b.] 6 (37,5)	20	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (5,0)	6,21 [0,73; 52,67] 0,094
Schwerwiegende immunvermittelte UEs	16	k. A. 3 (18,8)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	16	k. A. 0 (0)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung <sup>b</sup> Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-H&N35 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; vs. = versus					

### 2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO bestimmt wird. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

Unter Würdigung der im Stellungnahmeverfahren von medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards bei der Behandlung des rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und der vorliegenden Evidenz zur Anwendung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, ist der G-BA zu der Schlussfolgerung gelangt, dass es

sachgerecht ist, mit dem vorliegenden Beschluss eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen, infolge derer die ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ersetzt wird.

Daraus ergibt sich, dass die für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie KEYNOTE 040 keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Aufgrund der Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet es der G-BA als sachgerecht, den Beschluss über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zu befristen. Die Befristung soll dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eröffnen, zeitnah gegebenenfalls vorhandene Daten und geeignete Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der neubestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem neuen Dossier einzureichen.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

Der G-BA stellt es dem pharmazeutischen Unternehmer dabei im vorliegenden Fall allerdings frei diese Möglichkeit wahrzunehmen. Im Fall der Wahrnehmung beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Pembrolizumab gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO erneut, wenn die Frist abgelaufen ist, wobei der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Pembrolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 VerfO) hätte.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Pembrolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platinbasierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Nivolumab bestimmt. Damit hat der G-BA die ursprünglich für Pembrolizumab mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie geändert, diese lautete:

„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.“

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 040 vor, in der Pembrolizumab gegen eine Therapie nach Wahl des Arztes (unter Auswahl von Methotrexat oder Cetuximab oder Docetaxel) verglichen wurde. Die Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 040 entspricht somit nicht der mit dem vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab), weshalb die vorgelegten Ergebnisse eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht ermöglichen. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt ist.

### Befristung des Beschlusses

Der Beschluss über den Zusatznutzen von Pembrolizumab ist bis zum 1. Oktober 2019 befristet.

Die Befristung soll dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eröffnen, zeitnah gegebenenfalls vorhandene Daten und geeignete Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem neuen Dossier einzureichen.

### **2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Es handelt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine heterogene Patientenpopulation, die sich aus Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und Therapiesituationen zusammensetzt. Diesbezüglich stehen nur limitiert bzw. ansatzweise öffentlich zugängliche epidemiologische Daten zur Verfügung. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen versehen. Die Eignung einiger verwendeter Quellen ist unsicher, auch sind die vom pharmazeutischen Unternehmer getroffenen Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar.

Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Die Zahlen stellen eine näherungsweise Schätzung auf Basis der derzeit verfügbaren, im vorliegenden Verfahren vorgelegten Angaben dar.

Gegenüber dem Beschluss zu Nivolumab vom 17. November 2017 ist die Anzahl der Patienten im vorliegenden Beschluss, trotz einer Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten mit dem Merkmal TPS  $\geq 50$  %, das bei ca. 26 % der Patienten in der Studienpopulation der KEYNOTE 040 vorlag, relativ gesehen höher. Dem liegt maßgeblich zugrunde, dass die vorliegenden Angaben zum Anteil der Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region bzw. mit initialer Fernmetastasierung, im Vergleich zu den entsprechenden Angaben im Dossier zu Nivolumab, auf aktuelleren Daten des Tumorregisters München basieren, aus denen ein höherer Wert für den Anteil dieser Patienten hervorgeht.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu KEYTRUDA® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® informiert werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2019).

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	1 x pro 3-Wochen-Zyklus	17	1	17
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nivolumab	1 x pro 2-Wochen-Zyklus	26	1	26

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26	52 x 100 mg + 26 x 40 mg

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekeneinzelabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	1 IFK	3.234,94 €	1,77 €	181,48 €	3.051,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab 40 mg	1 IFK	523,06 €	1,77 €	28,35 €	492,94 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1.291,17 €	1,77 €	70,88 €	1.218,52 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2019

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. Juli 2014, eingegangen am 4. Juli 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. September 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. September 2014 statt.

Am 2. Oktober 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Oktober 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Februar 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. März 2019 19. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. April 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

Vom 4. April 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 16. März 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## **Pembrolizumab**

Beschluss vom: 4. April 2019  
In Kraft getreten am: 4. April 2019  
BAnz AT 16.05.2019 B6

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 04.09.2018):**

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie:

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

##### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

#### **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie:

ca. 470 – 3290 Patienten

#### **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, ist mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® informiert werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Pembrolizumab	103.757,46 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Nivolumab	76.179,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2019)

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Art der Leistung: a = Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern					
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Pembrolizumab	a	71 €	1	17	1207 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Nivolumab	a	71 €	1	26	1.846 €

## II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. April 2019 in Kraft.
2. **Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2019 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



## Bundesanzeiger

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 16. Mai 2019  
BAnz AT 16.05.2019 B6  
Seite 1 von 2

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Pembrolizumab  
(neues Anwendungsgebiet:  
zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms  
der Kopf-Hals-Region (HNSCC))**

Vom 4. April 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. April 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 16. März 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

#### **Pembrolizumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. September 2018):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

#### 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie:

ca. 470 bis 3 290 Patienten

#### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. Oktober 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kopf-Hals-Karzinom)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kopf-Hals-Karzinom)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda®
- **Therapeutisches Gebiet:** Kopf-Hals-Karzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD SHARP & DOHME GMBH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-396)

- [Modul 1 \(368,2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2692/2018-10-02\\_Modul1\\_Pembrolizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2692/2018-10-02_Modul1_Pembrolizumab.pdf))
- [Modul 2 \(208,6 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2693/2018-10-02\\_Modul2\\_Pembrolizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2693/2018-10-02_Modul2_Pembrolizumab.pdf))
- [Modul 3 \(1,6 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2694/2018-10-02\\_Modul3A\\_Pembrolizumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2694/2018-10-02_Modul3A_Pembrolizumab.pdf))
- [Modul 4 \(4,0 MB, PDF\)](#)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (173,1 kB, PDF)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2697/2018-10-15\\_Informationen-zVT\\_Pembrolizumab-D-396.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2697/2018-10-15_Informationen-zVT_Pembrolizumab-D-396.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda®)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithel-Karzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie ist:

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.

Stand der Information: September 2014

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(802,4 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2696/2018-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab-D-396.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2696/2018-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-396.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2019
- Mündliche Anhörung: 25.02.2019

Bitte melden Sie sich bis zum 18.02.2019 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kopf-Hals-Karzinom) - Gemeinsamer Bundesausschuss Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.02.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Pembrolizumab%20-%202018-10-15-D-396>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2018-10-15-D-396*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 25.02.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.02.2019 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/184/)
- [Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/259/)
- [Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/278/)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/292/)
- [Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/)
- [Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/424/)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)

- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25.02.2019 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Pembrolizumab\_nAWG**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GMBH	04.02.2019
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	04.02.2019
Merck Serono GmbH	05.02.2019
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	17.01.2019
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.02.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	05.02.2019
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.), DGHNO-KHC (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde – Kopf-Und Halschirurgie), DGMKG	05.02.2019

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</b>						
Herz, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Metterlein, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Poellinger, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Weißflog, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Dauber, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ebner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Merck Serono GmbH</b>						
Flügel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mundel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</b>						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reim, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer</b>						
Ludwig, Hr. Prof.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Dr.						
Maschmeyer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.), DGHNO-KHC (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde – Kopf-Und Halschirurgie), DGMKG						
Dietz, Hr. Prof. Dr. (DGNHO- KHC)	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH**

Datum	04. Februar 2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/KEYTRUDA®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Studienpopulation der Studie KEYNOTE 040</u></p> <p>MSD begrüßt die Vorgehensweise des IQWiG in dieser spezifischen Datenkonstellation neben der zulassungskonformen Methotrexat (MTX)-Teilpopulation auch die Tumor Proportion Score (TPS)-Teilpopulation (TPS <math>\geq</math> 50 %) für die Bewertung heranzuziehen.</p> <p>Weiterhin vertritt MSD die Position, dass die in Modul 4 des Dossiers dargestellte Treatment of Physician`s Choice (TPC)-Population für diese spezielle Versorgungssituation eine adäquate und medizinisch indizierte, patientenindividuelle Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist. Wie von MSD im Dossier dargelegt, bilden die Therapieoptionen im Kontrollarm der Studie KEYNOTE 040 die klinische Versorgungsrealität ab. Danach wird patientenindividuell nach Einschätzung des behandelnden Arztes zwischen Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab abgewogen. In der Studie KEYNOTE 040 wurde die Einschätzung über die Wahl der Therapieoption für jeden Patienten vor Randomisierung patientenindividuell getroffen. Der TPC Survey stellt daher ein geeignetes Werkzeug in Versorgungssituationen mit Off-Label-Therapiealternativen dar, um für die Frühe Nutzenbewertung eine ethische und pragmatische Umsetzung der zVT im Rahmen von internationalen Studien zu gewährleisten.</p>	

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Den Kritikpunkten des IQWiGs hinsichtlich unvollständiger Analysen zur MTX-Teilpopulation wird nicht gefolgt.</p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Wie im Dossier (Modul 1, Modul 4A) gezeigt, reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard das Sterberisiko erheblich und führt zu einer Verringerung von nicht schwerwiegenden bzw. zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bei sehr guter Verträglichkeit. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Auch das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie spielt hierbei eine wichtige Rolle, da hierdurch ebenfalls eine Verschlechterung der Symptome weiter verzögert wird. Es ist von einem <b>erheblichen</b> Zusatznutzen auszugehen, da eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT vorliegt.</p>	<p>Mit dem vorliegenden Beschluss ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>„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> <p>zu</p> <p>„Nivolumab“.</p> <p>Mit dieser Änderung wird den im Stellungnahmeverfahren von medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards bei der Behandlung des rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie Rechnung getragen. Demnach steht nunmehr mit Nivolumab eine Behandlungsoption zur Verfügung, die regelhaft anderen Behandlungsoptionen vorzuziehen ist. Dieser Wandel im</p>

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiestandard spiegelt sich in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider und geht konsistent mit den Ergebnissen zur Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V von Nivolumab für Patienten mit frühem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie einher. Der G-BA hält es daher für sachgerecht nunmehr Nivolumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bestimmen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 040 vor, in der Pembrolizumab gegen eine Therapie nach Wahl des Arztes (unter Auswahl von Methotrexat oder Cetuximab oder Docetaxel) verglichen wurde. Die Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 040 entspricht somit nicht der mit dem vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab), weshalb die vorgelegten Ergebnisse eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht ermöglichen. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt ist.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: MSD

---

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 51, Zeile 13 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>„Die Skalen Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität werden in der vorliegenden Nutzenbewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet (siehe unten).</p> <p>Die mittels Ja-nein-Abfrage erfassten Skalen Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsverlust und Gewichtszunahme werden nicht eingeschlossen: Die Beeinträchtigungen durch Schmerzen und Ernährung sind bereits durch die übrigen Items erfasst.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der EORTC QLQ-H&amp;N35 ist ein validierter Fragebogen. Die EORTC Gruppe klassifiziert alle 18 Skalen des Fragebogens als Symptomskalen. Dementsprechend erfolgte die Auswertung des Fragebogens gemäß der Einordnung der EORTC Gruppe.</p> <p>Die mittels Ja-nein-Abfrage erfassten Skalen Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsverlust und Gewichtszunahme können gemäß EORTC Gruppe als optional betrachtet werden und können weggelassen werden, wenn Daten auf andere Weise zuverlässig erfasst werden können. Kliniker sind sich jedoch möglicherweise nicht immer der Verwendung von Schmerzmitteln</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Nahrungsergänzungsmitteln bewusst, die vom Patienten verwendet werden. Daher sind die Skalen immer noch im Fragebogen enthalten (<u>1</u>, <u>2</u>).</p>	
Seite 51, Zeile 31 ff.	<p>Anmerkung: „Um die Validität des kleinsten relevanten Unterschieds (Minimal important Difference [MID]) von 7 bzw. 10 Punkten zu belegen, verweist der pU auf die Arbeit von Pickard et al. aus dem Jahr 2007 [20]. Diese Arbeit ist allerdings nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen [21]. Die vom pU verwendeten MIDs werden daher nicht herangezogen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, international anerkannter, standardisierter und validierter Fragebogen zur Erfassung des individuellen Gesundheitsstatus (<u>3</u>, <u>4</u>), welcher in einer Vielzahl von jeweils kulturell angepassten Sprachversionen vorliegt und auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (<u>5</u>).</p> <p>Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann.</p> <p>Auch das NICE nutzt den EQ-5D als bevorzugte Methode um den Gesundheitszustand erwachsener Patienten zu messen. Für das NICE bedeutet der EQ-5D ein standardisiertes und validiertes, generisches Instrument, über welches erwachsene Patienten in einem standardisierten und deskriptiven System die Qualität ihres Gesundheitszustands einschätzen können. Aufgrund der Validierung in vielen Patientenpopulationen könne und solle der EQ-5D bevorzugt über die verschiedenen Krankheitsbilder hinweg eingesetzt werden (6).</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (7). Die EQ-5D VAS wurde auch bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und berücksichtigt (8-11).</p> <p>Die durch Pickard et al. (7) identifizierten MIDs stellen die heute best verfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Aus Sicht von MSD stellt dieser Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar.	
Seite 52, Zeile 17 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>„Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie zielt primär auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ab. Sowohl Lebensqualität als auch Nebenwirkungen wurden in der Studie KEYNOTE 040 erfasst. Tod, welcher ebenfalls in diesen Endpunkt eingeht, wird bereits über den eingeschlossenen Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt. Um eine Risikoreduktion für das Auftreten körperlicher und psychosozialer Belastungen zu zeigen, wäre eine längere Erfassung der Daten über Therapieabbruch hinaus mit den bereits in der Studie genutzten Instrumenten zu Lebensqualität und Nebenwirkungen geeigneter gewesen als die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Olaparib Verfahren vom September 2015 stellt der G-BA fest: „Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden,</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen (12)“.	
Seite 68, Zeile 20 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>„Der pU gibt Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von 3051,69 € für 1 Packung mit 1 Durchstechflasche Pembrolizumab mit der Wirkstärke 100 mg für den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2018 an. Bei Abfrage von Pembrolizumab zu diesem Stand ergeben sich mit 3087,30 € etwas höhere Kosten als vom pU angegeben.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>MSD bezieht sich auf den Eintrag der Kosten zu Pembrolizumab in der Lauer-Taxe vom 01.08.18 (3051,69 Euro). Dies erklärt die Diskrepanz zum Stand am 15.07.18; dem Zeitpunkt der Datenabfrage vom IQWiG.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2000;36(14):1796-807.
2. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Head & Neck cancer module: QLQ-H&N35 2019 [30.01.2019]. Available from: [http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/HN35\\_summary.pdf](http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/HN35_summary.pdf).
3. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
4. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, et. al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? Health Quality of Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2004(13):311-20.
5. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 2013 2013 [30.01.2019]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>.
7. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) 2018 [29.01.2019]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich) 2017 [29.01.2019]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf) 2018 [29.01.2019]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom) 2016 [29.01.2019]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Olaparib 2015 [29.01.2019]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Olaparib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf).

## 5.2 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	04.02.2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®) bei Kopf-Hals-Karzinom – Nutzenbewertung A17-18 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2018-10-15-D-396
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Seit 04.09.2018 ist Pembrolizumab (Keytruda®) zugelassen: „als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1b). [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15.01.2019 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Pembrolizumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs zugelassen [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Pembrolizumab auch BMS.</p>	
<p><b>Zusammenfassung:</b></p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf zwei Punkte im Detail eingegangen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Stellenwert von Nivolumab im AWG</li></ol>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2) Übertragung des OS-Vorteils von TPS-Population auf MTX-Teilpopulation	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	<p><b>1) Stellenwert von Nivolumab im AWG</b></p> <p>Der pU führt in Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung aus, dass: „[...] es sich bei Nivolumab um eine recht neue Behandlungsoption handelt, deren therapeutischer Stellenwert für das vorliegende Anwendungsgebiet noch unklar sei“ [4].</p> <p>Dieser Aussage widerspricht BMS. Nivolumab wurde im Juni 2015</p>	<p>Mit dem vorliegenden Beschluss ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>„Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als erster PD-1 Antikörper europaweit zugelassen. Seit April 2017 liegt die Zulassungserweiterung zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie vor.</p> <p>In der anschließend vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertung zu Nivolumab wurde bei Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie gegenüber Methotrexat ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt [5].</p> <p>Der therapeutische Stellenwert von Nivolumab im AWG wird weiterhin durch die Aufnahme in relevante internationale Leitlinien bestätigt [6]. Aktuell wird die S3- Leitlinie Larynxkarzinom erstellt, welche für den deutschen Versorgungskontext eine besondere Bedeutung haben wird. In der veröffentlichten Konsultationsfassung wird in der Zweitlinie, mit starkem Konsens, eine Behandlung mit einem PD-1-Inhibitor empfohlen – der Substanzklasse von Nivolumab [7].</p> <p>Aus Sicht von BMS ist der therapeutische Stellenwert von Nivolumab im AWG somit klar gegeben. Aufgrund der seit fast zwei Jahren bestehenden Zulassung im Anwendungsgebiet, welche es Behandlern ermöglichte ausreichend Erfahrung mit Nivolumab zu</p>	<p>Zulassungsstatus zu berücksichtigen.“ zu „Nivolumab“.</p> <p>Mit dieser Änderung wird den im Stellungnahmeverfahren von medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards bei der Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie Rechnung getragen. Demnach steht nunmehr mit Nivolumab eine Behandlungsoption zur Verfügung, die regelhaft anderen Behandlungsoptionen vorzuziehen ist. Dieser Wandel im Therapiestandard spiegelt sich in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider und geht konsistent mit den Ergebnissen zur Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V von Nivolumab für Patienten mit frühem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie einher. Der G-BA hält es daher für sachgerecht nunmehr Nivolumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sammeln, des gezeigten beträchtlichen Zusatznutzens gegenüber Methotrexat sowie der Würdigung durch medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften, handelt es sich bei Nivolumab um eine essentielle und mittlerweile fest etablierte Option zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierter Therapie.</p>	
	<p><b>2) Übertragung des OS-Vorteils von TPS-Population auf MTX-Teilpopulation</b></p> <p>In der MTX-Teilpopulation der Keynote-040 zeigt sich, trotz deutlicher numerischer Verbesserung, keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu MTX. Das IQWiG sieht sich dennoch in der Lage qualitativ einen Zusatznutzen abzuleiten. Dies wird mit der kleinen Populationsgröße, der Konsistenz der Effektrichtung sowie der Lage der Punktschätzungen zwischen der MTX- und TPS-Teilpopulation begründet.</p> <p>BMS begrüßt die vom IQWiG gezeigte methodische Flexibilität bei der Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ausdrücklich.</p> <p>Aus der Dossierbewertung wird allerdings nicht ersichtlich, ob diese Einschätzung auf objektiven Kriterien beruht oder eine subjektive</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einzelfallbewertung darstellt.</p> <p>Das IQWiG hat in der Vergangenheit methodische Vorschläge publiziert, um die Power von kleinen Teilpopulationen zu verstärken und diese zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen zu können, wie beispielsweise die Anhebungsregel [8], jedoch scheinen diese Methoden in der vorliegenden Bewertung keine Anwendung gefunden zu haben.</p> <p>Falls das IQWiG intern weitere Kriterien festgelegt haben sollte, bei welchen eine Übertragung von Ergebnissen von Gesamt- auf Teilpopulationen möglich wird, bittet BMS, im Sinne der Bewertungstransparenz und um eine Anwendung in künftigen Nutzendossiers zu ermöglichen, um eine Veröffentlichung dieser.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. MSD SHARP & DOHME GmbH. Fachinformation Keytruda® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2018. [Aufgerufen am 16.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021480>.
2. IQWiG. Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Aufgerufen am 16.01.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2696/2018-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab-D-396.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2696/2018-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-396.pdf).
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Opdivo® [online]. 01.2019. [Aufgerufen am 16.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020675>.
4. MSD SHARP & DOHME GmbH. Modul 3 A Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie [online] 2018. [Aufgerufen am 30.01.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2694/2018-10-02\\_Modul3A\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2694/2018-10-02_Modul3A_Pembrolizumab.pdf)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches) [online] 2017. [aufgerufen am 30.01.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-294/2017-11-17\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_D-291.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-294/2017-11-17_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-291.pdf)
6. [NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Version 2.2018. 2018](#)
7. [Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH. Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. 2018. \[Zugriff: 30.01.2019\]URL:https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Konsultationsfassung\\_0.1/LL\\_Larynxkarzinom\\_Langversion\\_Konsultationsfassung\\_0.1.pdf](#)
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen. IQWiG-Berichte - Nr. 638. [Zugriff: 30.01.2019]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/medizinische-biometrie/ga18-01-untersuchung-der-statistischen-eigenschaften-von-verfahren-zur-uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen.9634.html#documents>.

### 5.3 Stellungnahme: Merck Serono GmbH

Datum	05. Februar 2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit jährlich rund 600.000 Fällen weltweit stellen Kopf-Hals-Tumoren die sechshäufigste Krebserkrankung dar [1]. Allein in Deutschland erkrankten 2014 rund 16.300 Patienten neu an Kopf-Hals-Tumoren, knapp 7.000 Patienten verstarben 2014 an dieser Erkrankung [2].</p> <p>Krebserkrankungen in der Kopf-Hals-Region treten am häufigsten im Bereich der Mundhöhle, des Rachens und des Kehlkopfs auf [3]. 90% der Tumore sind Plattenepithelkarzinome [2]. Insgesamt hängt die Prognose für die Patienten sehr stark von der Lokalisation und Ausbreitung des Tumors ab. Bei rund 80 % der Betroffenen wird die Erkrankung erst in einem lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, was die Prognose deutlich verschlechtert [4]. Außerdem erleidet mehr als die Hälfte der Patienten nach der ersten Behandlung ein Tumorrezidiv [5]. In diesem Fall sowie beim Vorliegen von Metastasen beträgt das mediane Überleben nur sechs bis neun Monate [6].</p> <p>Die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren richtet sich generell nach der Lage und Größe des Primärtumors, dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen sowie dem Allgemeinzustand des Patienten [7]. Für Patienten mit gutem Allgemeinzustand empfehlen die Leitlinien bei einer rezidivierenden oder metastasierenden Erkrankung in der Erstlinie eine Kombinationstherapie aus Cetuximab, Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil. Monotherapien wie zum Beispiel Cetuximab, Methotrexat oder Taxane werden in der Zweitlinie oder bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand empfohlen [7, 8, 9, 10]. Eine alleinige Operation oder Strahlentherapie wird in diesem Stadium nicht empfohlen.</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nachfolgend möchte Merck Serono zu dem spezifischen Aspekt der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der IQWiG-Nutzenbewertung Stellung nehmen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 14ff.	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab bewertet werden bei der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie. Ein kurativer Ansatz mit einer chirurgischen oder strahlentherapeutischen Behandlung ist bei diesen Patienten nicht angezeigt. Die Patienten befinden sich in der palliativen Situation.</p> <p>Die vom G-BA dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie sieht für diese Patienten <i>eine patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes vor (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.</i></p> <p>Dieser Auswahl der ZVT kann aus mehreren Gründen nur eingeschränkt gefolgt werden.</p> <p>1) Gemäß Anwendungsgebiet befinden sich die Patienten in der palliativen Situation, d.h. nach der Definition der S3-Leitlinien liegen Fernmetastasen vor oder eine Operation</p>	<p>Mit dem vorliegenden Beschluss ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>„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> <p>zu „Nivolumab“.</p> <p>Mit dieser Änderung wird den im Stellungnahmeverfahren von medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards bei der Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie Rechnung getragen. Demnach steht nunmehr mit Nivolumab eine</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder Strahlentherapie ist aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands des Patienten oder aufgrund eines fortgeschrittenen lokoregionären Tumorwachstums nicht mehr möglich [8]. Eine Strahlentherapie oder Operation entspricht im rezidierten/metastasierten Stadium keiner regelhaften Anwendung [7, 8].</p> <p>Es ist daher nicht ersichtlich, aus welchen Gründen eine Operation oder Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen sollte.</p> <p>2) Gemäß der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ist für Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren, bei denen eine Strahlentherapie oder Operation nicht möglich ist, eine Platin-basierte Kombinationstherapie oder eine Monotherapie mit Cis/Carboplatin, Taxane, 5- Fluorouracil, Methotrexat, Cetuximab, Gemcitabin, Capecitabin, Nivolumab oder Afatinib) angezeigt [9]. Die Leitlinie der Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) differenziert ferner die Therapie nach dem Zeitpunkt der letzten Cisplatin-Therapie. So sollen Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Cisplatin-Dosis einen Progress aufweisen, nachfolgend keine Platinhaltige Therapie erhalten, sondern mit einer Kombination aus Cetuximab und</p>	<p>Behandlungsoption zur Verfügung, die regelhaft anderen Behandlungsoptionen vorzuziehen ist. Dieser Wandel im Therapiestandard spiegelt sich in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider und geht konsistent mit den Ergebnissen zur Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V von Nivolumab für Patienten mit frühem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie einher. Der G-BA hält es daher für sachgerecht nunmehr Nivolumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Paclitaxel oder einer Monotherapie mit Nivolumab, Taxanen, Methotrexat, Cetuximab oder Gemcitabin behandelt werden [10].</p> <p>Da die Therapie sehr stark vom Allgemeinzustand des Patienten abhängt, bislang nur zwei Monotherapien (Methotrexat und Nivolumab) in Deutschland für Patienten mit einem rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region nach vorheriger Platinbasierter Therapie zugelassen sind [11,12] und viele Therapien gemäß den Leitlinienempfehlungen im off-label Bereich eingesetzt werden, hat sich noch kein Therapiestandard etabliert [7-10].</p> <p>Aus diesem Grund entspräche die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in <i>„eine 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.“</i> dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(suppl 7):vii252-61.
2. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017. Verfügbar unter:  
[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) [Zugriff am: 01.02.2019].
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
4. Yogi V, Singh OP. Induction followed with concurrent chemo radiotherapy in advanced head & neck cancer. *J Cancer Res Ther* 2005;1(4):198-203.
5. Hong WK, Bromer RH, Amato DA, Shahshay S, Vincent M, Vaughan C, et al. Patterns of relapse in locally advanced head and neck cancer patients who achieved complete remission after combined modality therapy. *Cancer* 1985;56:1242-1245.
6. Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic Factors and Long-Term Survivorship in Patients with Recurrent or Metastatic Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer* 2004;101:2222-2229.
7. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v184-6.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". Version 2.0. 2012. Verfügbar unter:  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-100OLI\\_S3\\_Mundhöhlenkarzinom\\_122012-122015-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OLI_S3_Mundhöhlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf) [Zugriff am: 01.02.2019]
9. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights, Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(5):479–490. doi:10.6004/jnccn.2018.0026.
10. Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol* 2018;20:75-83. doi.org/10.1007/s12094-017-1776-1
11. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation METHOTREXAT „LEDERLE“ (Methotrexat) Lösung 25 mg/ 50 mg. Stand: September 2018.
12. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2019.

#### 5.4 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	17.01.2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda/Vorgangs-Nr. 2018-10-15-D-396
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Punkt 1:</b> Werden bei der Vergleichstherapie Methotrexat die adäquaten Wirkstärken herangezogen?</p> <p>Der Wirkstoff Methotrexat ist in Deutschland in unterschiedlichen Wirkstärken in der Durchstechflasche erhältlich. Üblicherweise werden die Durchstechflaschen mit den Wirkstärken 5mg bis 25mg in der Rheumatologie eingesetzt. Dosierungen die höher als 50mg sind, werden mit den onkologischen Durchstechflaschen hergestellt. Hier stellt sich die Frage inwieweit zur Bewertung der ZvT, Produkte herangezogen werden können, die üblicherweise nicht in der Onkologie eingesetzt werden?</p> <p><b>Punkt 2:</b> Aktualität der Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die veröffentlichten, zu diesem Verfahren gehörigen Informationen zur ZvT, die Recherche, welche der G-BA durchgeführt hat, sind vom Stand September 2014.</p> <p>Mittlerweise ist, dass bereits nutzenbewertete Nivolumab, zusätzlich zugelassen.</p> <p>Hier stellt sich die Frage nach der Aktualität der Recherche und wie der G-BA gewährleistet, dass eine adäquate ZvT ausgewählt wird?</p>	<p>Mit dem vorliegenden Beschluss ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>„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> <p>zu</p> <p>„Nivolumab“.</p> <p>Mit dieser Änderung wird den im Stellungnahmeverfahren von medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards bei der Behandlung des rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie Rechnung getragen. Demnach steht nunmehr mit Nivolumab eine Behandlungsoption zur Verfügung, die regelhaft anderen Behandlungsoptionen vorzuziehen ist. Dieser Wandel im Therapiestandard spiegelt sich in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider und geht konsistent mit den Ergebnissen zur Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V von Nivolumab für</p>

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit frühem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie einher. Der G-BA hält es daher für sachgerecht nunmehr Nivolumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bestimmen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.02.2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Pembrolizumab (Keytruda®) von MSD Sharp &amp; Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und/oder Operation) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung insgesamt einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus der Abwägung der Vorteile beim Gesamtüberleben sowie der Nachteile beim Endpunkt „immunvermittelte unerwünschte Ereignisse“.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Änderung der etablierten und akzeptierten Standards an MID-Validierung für patientenberichtete Endpunkte auf Basis laufender Methodendiskussion nicht akzeptabel</b></p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS legt der Hersteller in seinem Dossier Responder-Analysen mit einer Minimal important Difference (MID) von <math>\geq 7</math> Punkten und <math>\geq 10</math> Punkte vor. Die Auswahl des Schwellenwerts für die MID wird mit der Arbeit von Pickard 2007 begründet. <b>Die vom Hersteller gewählte Vorgehensweise</b> entspricht der akzeptierten Verfahrenspraxis in den früheren Bewertungen des IQWiG (z.B. Dossierbewertung A17-64 vom 13.03.2018) und <b>in den aktuellen Beschlüssen des G-BA</b> (z.B. Beschluss zu Bosutinib vom 22.11.2018). Darin wurden die Responsekriterien von <math>\geq 7</math> bzw. <math>\geq 10</math> Punkte für die Auswertung der EQ-5D VAS (auf Basis der Validierungsstudie von Pickard 2007) als adäquat erachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung weicht das IQWiG von der bisherigen Bewertungspraxis ab. Die zuletzt akzeptierte Validierungsstudie von Pickard 2007 wird nun als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität einer MID für den EQ-5D VAS abzuleiten. Bei seiner Argumentation verweist das IQWiG darauf, dass eine MID in einer Längsschnittstudie zu ermitteln wäre, während die Validierungsstudie von Pickard 2007 ein Querschnittsdesigns (siehe Dossierbewertung A18-33). Die neuen und zur bisherigen Vorgehensweise abweichenden Anforderungen werden laut IQWiG „<i>von der aktuellen methodischen Diskussion zur Bestimmung einer validen MID</i>“</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>unterstrichen</i>“ Daraus schlussfolgert das IQWiG, dass die Studie von Pickard 2007 „<i>vor dem Hintergrund dieser aktuellen Diskussion</i>“ nicht akzeptiert werden kann. Zusätzlich seien auch die in der Arbeit von Pickard 2007 eingesetzten Anker nicht zur Ableitung einer MID geeignet, da ECOG-PS einer Fremdeinschätzung durch den Untersucher und nicht um eine vom Patienten selbst wahrgenommene Einschätzung entspreche. Für diese neue und zur bisherigen Vorgehensweise abweichende Anforderung bringt das IQWiG gar keine Begründung.</p> <p>Der kritische Umgang des IQWiG mit MID-Validierungsstudien reiht sich dabei in die zuletzt vom Institut durchgeführten Nutzenbewertungen ein, in denen das IQWiG gehäuft die zuvor bereits akzeptierten Validierungsstudien für Responder-Analysen bei patientenberichteten Endpunkten neuerdings abgelehnt hat (siehe z.B. Nutzenbewertungen A17-58, A17-63, A17-64, A18-57).</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist diese neue Vorgehensweise des IQWiG strikt abzulehnen. Den Ausführungen des IQWiG ist nicht zu entnehmen, dass seine neu eingeführten Anforderungen an die Qualität von Validierungsstudien einen neuen Standard im Sinne des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse darstellen und es damit gerechtfertigt wäre, die bislang in den Nutzenbewertungsverfahren geltenden Standards gänzlich abzulösen. Vielmehr unterstreicht das IQWiG selbst, dass seine neu eingeführten Anforderungen allenfalls Gegenstand einer neuen, noch laufenden „aktuellen methodischen Diskussion“ seien (siehe S. 73 der Nutzenbewertung A18-68). Der neue und</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anhaltende Charakter dieser Diskussionen ist ein deutliches Indiz, dass ein allgemeiner Konsens zum derzeitigen Zeitpunkt beim Thema noch nicht vorliegt und dass solche Anforderungen deshalb nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugerechnet werden können. Dies zeigt sich auch daran, dass diese vermeintlich neuen Anforderungen nicht klar und abschließend in der vorliegenden Nutzenbewertung formuliert wurden und auch nicht Teil des IQWiG-eigenen Methodenpapiers sind.</p> <p>Zudem sieht der vfa die große Gefahr, dass unbemerkt verschärfte Standards der Bewertung (von Validierungsstudien) vorbei am Diskurs mit Vertretern aus Wissenschaft und Praxis sowie der Betroffenen eingeführt werden sollen. Es ist deshalb zu fordern, dass das IQWiG zunächst die unausgegorenen Erkenntnisse aus der noch laufenden wissenschaftlichen Diskussion einer konsensorientierten wissenschaftlichen Auseinandersetzung zuführt, auf deren Grundlage dann entschieden werden kann, ob ein neuer Standard bei der Bewertung von Validierungsstudien sinnvoll und erforderlich ist. Bis zu diesem Zeitpunkt dürfen geltende Standards nicht einfach über den Haufen geworfen werden. Denn die Tragweite dieses neuen Vorgehens ist nicht zu unterschätzen. Setzen sich das neue IQWiG-Vorgehen ohne weitere Prüfungen durch, könnten wohlmöglich alle derzeitig sowie zukünftig verwendeten Relevanzschwellen in Frage gestellt werden. Der Nachweis von Vorteilen in der Lebensqualität könnte so der Vergangenheit angehören, da die Verwendung der weit konservativeren</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Analysemethode der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Irrelevanzschwelle von 0,2 beim Hedges' g mit Verschiebung der Null-Hypothese) diesen Nachweis vor fast unüberwindbare Hürden stellt. Dies lässt sich am Beispiel der Zusatznutzenbewertung zum Wirkstoff Abirateron (Beschluss vom 07.06.2018) zeigen. Der vom G-BA akzeptierte signifikante und klinisch relevante Effekt bei EQ-5D VAS (Responder-Analyse für MID 7 und 10) wäre bei Ablehnung der validierten Schwellenwerten zugunsten einer Analyse des Hedges' g nicht mehr klinisch relevant.</p> <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass das IQWiG neue Standards an die Validierungsstudien für MIDs bei patientenberichteten Endpunkten eingeführt hat. Diese neuen Anforderungen resultieren jedoch aus laufender methodischer Diskussion und stellen aus der Sicht des vfa keinen, allgemein akzeptierten, wissenschaftlichen Standard dar. Hier wäre es zumindest erforderlich gewesen, zunächst eine konsensorientierte wissenschaftliche Auseinandersetzung unter Einbindung von methodischen Fachexperten (z.B. im Rahmen eines IQWiG im Dialog) durchzuführen und diesen Konsens in den Methoden der Nutzenbewertung zu verankern.</p> <p>Insgesamt ist es nach Auffassung des vfa nicht rechtfertigt, die bislang in den Nutzenbewertungsverfahren angewandten Standards für die Responderanalysen des EQ-5D-VAS zu ersetzen. Der G-BA sollte daher die von ihm akzeptierten Responderanalysen (MID 7 und 10) auch weiterhin berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Nicht sachgerechter Ausschluss positiver Effekte bei Symptomatik (EORTC QLQ-H&amp;N35)</b></p> <p>In Dossier berichtet der Hersteller die Ergebnisse der erfassten Krankheitssymptomatik gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie mit dem für Kopf-Hals-Tumoren spezifischen Ergänzungsfragebogens EORTC QLQ-H&amp;N35. Beim <b>EORTC QLQ-H&amp;N35</b> zeigt sich für die <b>Symptomskala Nahrungsergänzungsmittelleinnahme</b> ein <b>statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab</b>, der jedoch vom IQWiG nicht berücksichtigt wurde. Zudem schließt das IQWiG einige weitere Skalen des EORTC QLQ-H&amp;N35 (ohne statistisch signifikante Unterschiede) Schmerzmittelleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsverlust und Gewichtszunahme ebenfalls aus der Bewertung aus. Das IQWiG begründet den Ausschuss der o.g. Skalen EORTC QLQ-H&amp;N35 zum einen damit, dass die Beeinträchtigungen durch Schmerzen und Ernährung bereits durch die übrigen Items erfasst sei. Zum anderen habe die Ja-nein-Abfrage für die Auswertungen dieser fünf Skalen als Responderanalyse eine „<i>fragliche Aussagekraft</i>“.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die <b>Vorgehensweise des IQWiG nicht sachgerecht</b>. Die einfache Feststellung, dass die grundsätzliche Beeinträchtigung durch Schmerzen und Ernährung durch andere Skalen erfasst wurde, kann nicht als Begründung für den kompletten Ausschluss weiterer Ergebnisse mit</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 040 vor, in der Pembrolizumab gegen eine Therapie nach Wahl des Arztes (unter Auswahl von Methotrexat oder Cetuximab oder Docetaxel) verglichen wurde. Die Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 040 entspricht somit nicht der mit dem vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab), weshalb die vorgelegten Ergebnisse eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht ermöglichen. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>spezifischer Fragestellung zur Patientensymptomatik dienen. Diese spezifischen Skalen sind ein essenzieller Bestandteil des spezifischen, validierten und etablierten Standard-Instruments EORTC QLQ-H&amp;N35 und sollten nicht mit fragwürdigen Begründungen aus dem Instrument herausgelöst werden. Ebenso kritisch zu hinterfragen ist die Feststellung des IQWiG, wonach eine Ja-nein-Abfrage der o.g. Skalen für die Auswertungen als Responderanalyse eine „<i>fragliche Aussagekraft</i>“ haben soll. Die Abfrage und die Auswertung erfolgte seitens des pU gemäß dem vom IQWiG und vom G-BA anerkannten Scoring Manual und dem Responder-Schwellenwert von <math>\geq 10</math> Punkten für EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-H&amp;N35. Dies stellt den aktuellen Standard in der Nutzenbewertung im Umgang mit den etablierten und validierten Instrumenten der EORTC dar. Eine Abweichung von diesem Standard ist weder nachvollziehbar noch sachgerecht.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**5.6 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,  
Fachausschuss der Bundesärztekammer**

Datum	05.02.2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs), Nr. 711, A18-67, Version 1.0, Stand: 11.01.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>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 krebisbedingten 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).</p> <p>Die wichtigsten Risikofaktoren für diese Krebserkrankungen sind Tabak- und Alkoholkonsum (insbesondere in Kombination) sowie eine chronische Infektion mit humanen Papillomviren (HPV, insbesondere Typ 16). Als weitere Risikofaktoren, insbesondere für Karzinome des Nasenrachenraumes gelten Infektionen durch Epstein-Barr-Viren. Bei Tumoren des Kehlkopfes ist die berufliche Exposition u. a. gegenüber Asbest, Nickel, Chrom, Arsen oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen ein Risikofaktor (1;2).</p> <p>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).</p> <p>Der humanisierte monoklonale (IgG4/Kappa-Isotyp) Antikörper</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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. 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+- und CD8+-T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und NK-Zellen exprimiert. Viele Karzinome zeigen eine hohe PD-L1-Expression (z. B. Melanome, nicht-kleinzellige 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 antigenpräsentierende 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 (3-5).</p> <p>Pembrolizumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen zugelassen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms;</li><li>• zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score (TPS) <math>\geq</math> 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen;</li><li>• zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten</li></ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 1 %) nach vorheriger Chemotherapie;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphoms bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt;</li><li>• zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie oder bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) <math>\geq</math> 10 exprimieren;</li><li>• zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten HNSCC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie (6;7).</li></ul> <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab in der folgenden Indikation beurteilt werden: <i>rezidiviertes oder metastasiertes HNSCC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.</i></p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 11;  Dossier pU Modul 4A S. 31</p>	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></b> Die Fragestellung ist in Tabelle 1 dargestellt: Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei HNSSC</p> <table border="1" data-bbox="300 627 1173 1011"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 627 434 692">Frage- stellung</th> <th data-bbox="434 627 808 692">Indikation</th> <th data-bbox="808 627 1173 692">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 692 434 1011">1</td> <td data-bbox="434 692 808 1011">Erwachsene mit rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie<sup>b</sup></td> <td data-bbox="808 692 1173 1011">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.</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist. PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	Erwachsene mit rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie <sup>b</sup>	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.	
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>						
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie <sup>b</sup>	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>Dossier pU Modul 4A S. 32;  IQWiG- Dossier- bewertung S. 11</p>	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b> Der G-BA bestimmte als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat (MTX) aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und/oder Operation) und weist darauf hin, dass bei medikamentöser Therapie grundsätzlich der Zulassungsstatus zu</p>	<p>Mit dem vorliegenden Beschluss ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie: „Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der</p>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigen ist.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten ZVT und wählt die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (Standard-of-care (SOC)). Der pU weist darauf hin, dass in der aus seiner Sicht bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 040 im Kontrollarm drei Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen: MTX, Docetaxel oder Cetuximab – von denen allerdings in Deutschland nur MTX als Monotherapie zur Behandlung von HNSCC zugelassen ist. In der deutschen Versorgungsrealität sollen aber laut pU alle Behandlungsoptionen – trotz der fehlenden Zulassung von Docetaxel und Cetuximab in diesem Anwendungsgebiet – zur Anwendung kommen. Aus Sicht des pU repräsentieren daher die beiden in Deutschland im Rahmen von Off-Label-Use eingesetzten Wirkstoffe Docetaxel und Cetuximab zusätzlich zu MTX die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass deutsche und internationale Leitlinien für die Therapie von HNSCC nach Rezidiv oder Progress unter Platin-basierter initialer Therapie keine ganz konkreten Empfehlungen geben. Generell wird die Behandlung als nur noch palliativ wirksam angesehen und eine der genannten Optionen soll in Abhängigkeit vom Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) des Patienten ausgewählt werden. Therapieoptionen stellen dabei die nochmalige (modifizierte) Platin-basierte Therapie (ggf. unter Abwandlung des Regimes und/oder mit anderen Kombinationspartnern) dar oder die Monotherapie mit Chemotherapeutika wie MTX, Taxanen, 5-Fluorouracil, Gemcitabin</p>	<p>Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.“</p> <p>zu</p> <p>„Nivolumab“.</p> <p>Mit dieser Änderung wird den im Stellungnahmeverfahren von medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards bei der Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie Rechnung getragen. Demnach steht nunmehr mit Nivolumab eine Behandlungsoption zur Verfügung, die regelhaft anderen Behandlungsoptionen vorzuziehen ist. Dieser Wandel im Therapiestandard spiegelt sich in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider und geht konsistent mit den Ergebnissen zur Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V von Nivolumab für Patienten mit frühem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie einher. Der G-BA hält es daher für sachgerecht nunmehr Nivolumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder Capecitabin. Auch die alleinige Gabe von Cetuximab wird u. a. genannt (8-12). Die S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom sieht z. B. eine Monotherapie mit Cetuximab bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand als Option vor, um die exzessive Toxizität durch eine Kombinationschemotherapie zu vermeiden. Die AkdÄ weist darauf hin, dass die in der KEYNOTE 040 eingeschlossenen Patienten allerdings ein ECOG-PS von 0 oder 1 beim Studieneinschluss hatten und daher nicht in einem reduzierten Allgemeinzustand waren.</p> <p>Von den für diese Nutzenbewertung aufgrund der verfügbaren Studien relevanten Monotherapien ist nur MTX als Monotherapie bei HNSCC zugelassen. Docetaxel ist in dieser Indikation nur in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen zugelassen, Cetuximab nur in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie für eine rezidierte und/oder metastasierte Erkrankung (13;14).</p> <p>Dass die Chemotherapeutika Docetaxel und Cetuximab aufgrund ihrer Zulassung formal nicht als ZVT fungieren können, ist verständlich. Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass allein die formale Vorgabe selbst – Zulassungsstatus der möglichen Therapieoptionen – aus klinischer Sicht inhaltlich nicht nachvollziehbar ist, da beispielsweise MTX als Monotherapie in dieser Indikation nur noch sehr selten eingesetzt wird.</p> <p>Der G-BA präzisiert die festgelegte ZVT als „<i>vornehmlich MTX aus der Gruppe der Chemotherapeutika</i>“. Nach dieser Formulierung wären auch Monotherapien mit Docetaxel oder Cetuximab als ZVT möglich – wenn sie in Deutschland für diese Indikation zugelassen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wären. Eine nochmalige Platin-basierte Kombinationstherapie erwähnt der G-BA zwar nicht explizit, diese wäre aber auch eine Therapieoption.</p> <p>Der pU wählt auf Basis der Studie KEYNOTE 040 (nach individueller Wahl durch den behandelnden Arzt) eine Monotherapie mit MTX, Docetaxel oder Cetuximab als ZVT. Damit schränkt der pU nach Einschätzung der AkdÄ die Nutzenbewertung von Pembrolizumab auf solche Patienten ein, für die eine nochmalige (ggf. anders zusammengesetzte) Platin-basierte Therapie nicht infrage kommt. Eine solche stellt v. a. bei späten Rezidiven durchaus eine Behandlungsoption dar und sollte daher grundsätzlich berücksichtigt werden. Warum sie in der Studie KEYNOTE 040 nicht als SOC berücksichtigt wurde, ist nicht nachvollziehbar. Die Studienergebnisse können aber deswegen die wichtige Frage nicht beantworten, ob Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie mehr von einer erneuten (ggf. modifizierten) Platin-basierter Therapie oder von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A S. 78–86;  IQWiG Dossier- bewertung S. 12–17</p>	<p><b><u>Vorgelegte Evidenz</u></b></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab legt der pU die Studie KEYNOTE 040 vor (15). KEYNOTE 040 ist eine noch laufende, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes (Wahl aus den medikamentösen Therapieoptionen MTX, Cetuximab oder Docetaxel; jeweils als Monotherapie). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zytologisch bestätigtem rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Mundrachenraums, des unteren Teils des Rachens und Kehlkopfs, das lokal nicht behandelbar war. Die Patienten hatten eine Tumorprogression während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie oder eine Tumorprogression oder ein Rezidiv innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Abschluss einer multimodalen Platin-basierten Therapie.</p> <p>Eingeschlossen wurden 495 Patienten, die im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab n = 247) oder den Vergleichsarm (Therapie nach Wahl des Arztes, SOC-Arm n = 248) randomisiert wurden. Es wurde dabei eine Stratifizierung vorgenommen nach ECOG-PS (0 vs. 1), PD-L1-Status (TPS <math>\geq</math> 50 % vs. TPS &lt; 50 %) und bei Oropharynx-Karzinomen zusätzlich auch nach Humanes-Papilloma-Virus(HPV)-Status (positiv vs. negativ).</p> <p>Die Patienten im Pembrolizumab-Arm bekamen 200 mg des humanisierten monoklonalen Antikörpers intravenös alle drei Wochen. 65 Patienten erhielten MTX in der Dosierung 40 mg/m<sup>2</sup> (bzw. maximal 60 mg/m<sup>2</sup>) an Tag 1, 8 und 15 alle drei Wochen, 110 Patienten Docetaxel in der Dosierung 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 alle drei Wochen und 73 Patienten Cetuximab in der Dosierung 250 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 eines dreiwöchigen Zyklus (nach 400 mg/m<sup>2</sup> Initialdosis).</p> <p>Die Auswahl der Therapie zwischen MTX, Docetaxel oder Cetuximab erfolgte für Patienten beider Studienarme durch den Prüfarzt vor der Randomisierung. Durch die Randomisierung wurde festgelegt, ob die vorher ausgewählte Therapie oder Pembrolizumab verabreicht wird.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die objektive Ansprechrates (Overall Response Rate, ORR), progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), Zeit bis zur Progression, Ansprechdauer und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben. Explorative Endpunkte waren u. a. die Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur bestätigten Progression der Erkrankung, bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, bis zur unzumutbaren Toxizität, bis zum Tod oder für maximal 24 Monate mit Pembrolizumab. Die Krankheitsprogression wurde mittels der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors (RECIST)-Version 1.1 bestimmt.</p> <p>In der Studie KEYNOTE 040 wurden Erwachsene mit HNSCC unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumoren eingeschlossen. Die Zulassung von Pembrolizumab erfolgte aufgrund der Studienergebnisse jedoch nur zur Behandlung eines rezidierten oder metastasierten HNSCC mit PD-L1-Expression (TPS <math>\geq</math> 50 %) (16). Nur etwa 26 % der Patienten in der Studie KEYNOTE 040 hatten eine PD-L1-Expression mit TPS <math>\geq</math> 50 %: 64 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 65 Patienten im SOC-Arm (Tabelle 2) (17).</p> <p>Tabelle 2 Charakteristika der TPS-Teilpopulation (17)</p> <table border="1" data-bbox="300 1235 1173 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 1235 703 1347">Parameter</th> <th data-bbox="703 1235 985 1347">Pembrolizumab-Arm n = 64</th> <th data-bbox="985 1235 1173 1347">SOC-Arm n = 65</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1347 703 1385">Alter – Jahre, Median (Min-Max)</td> <td data-bbox="703 1347 985 1385">61,0 (31–83)</td> <td data-bbox="985 1347 1173 1385">63,0 (34–77)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Pembrolizumab-Arm n = 64	SOC-Arm n = 65	Alter – Jahre, Median (Min-Max)	61,0 (31–83)	63,0 (34–77)	
Parameter	Pembrolizumab-Arm n = 64	SOC-Arm n = 65						
Alter – Jahre, Median (Min-Max)	61,0 (31–83)	63,0 (34–77)						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 17–18;  Dossier pU Modul 4A S. 85	männlich – n (%)	53 (82,8)	51 (78,5)	
	ECOG PS – n (%)			
	0	19 (29,7)	11 (16,9)	
	1	45 (70,3)	54 (83,1)	
	Tumorstadium – n (%)			
	II	0	1 (1,5)	
	III	3 (4,7)	4 (6,2)	
	IV	61 (95,3)	60 (92,3)	
	vorausgegangene Chemo- therapie – n (%)			
	kurativ	12 (18,8)	8 (12,3)	
	First-line bei Rezidiv oder Tumormetastasierung	36 (56,3)	40 (61,5)	
	Second-line bei Rezidiv oder Tumormetastasierung	16 (25,0)	17 (26,2)	
	<p>Im SOC-Arm bekamen 21 Patienten MTX, 20 Patienten Docetaxel und 24 Patienten Cetuximab (17).</p> <p>Aufgrund der Zulassung entspricht nur diese Teilpopulation (TPS-Teilpopulation) dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab und wird vom IQWiG für die Nutzenbewertung herangezogen. Weiterhin berücksichtigt das IQWiG entsprechend der Festlegung der ZVT des G-BA jedoch nur diejenigen Patienten der TPS-Teilpopulation, für die vor Randomisierung vom Prüfarzt eine Behandlung mit MTX festgelegt wurde (MTX-Teilpopulation n = 16 im Pembrolizumab-Arm, n = 21 im Vergleichsarm (SOC-Arm)).</p>			



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Modul 4A S. 86</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 43–44</p>	<p>allerdings nur für die Patienten, die aus seiner Sicht die TPC-Teilpopulation bilden. Warum bestimmte Patienten (9 im Pembrolizumab-Arm, 11 im SOC-Arm) für die Therapie mit MTX nicht geeignet waren, ist nicht explizit dargestellt. Ein Grund dafür soll laut pU sein, dass z. B. MTX im jeweiligen Land nicht als Therapiestandard etabliert ist.</p> <p>Das IQWiG hält die Art und Weise der Bildung der TPC-Teilpopulation für inkonsistent und damit die Ergebnisse zur TPC-Teilpopulation für nicht verwertbar. Für das IQWiG ist unklar, warum die Patienten, die laut Befragung für MTX geeignet waren, dann doch eine andere Therapie bekommen haben, obwohl MTX laut Festlegung der ZVT die vornehmliche medikamentöse Therapieoption darstellt. Des Weiteren kann aus Sicht des IQWiG zu dieser Befragung nicht sichergestellt werden, dass für diejenigen Patienten, für die MTX nicht geeignet ist, Docetaxel bzw. Cetuximab die richtige Vergleichstherapie im Sinne der patientenindividuellen Therapie darstellt, da dies in dem Fragebogen für die Ärzte gar nicht abgefragt wurde.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ bildet lediglich die MTX-Teilpopulation die relevante Vergleichspopulation ab. Diese umfasst aber nur 16 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 21 Patienten im SOC-Arm. Die sehr kleine Fallzahl der MTX-Teilpopulation bedingt eine große Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Die AkdÄ stimmt daher grundsätzlich der Vorgehensweise des IQWiG zu, zusätzlich die TPS-Teilpopulation für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Die Bildung der TPC-Teilpopulation durch den pU ist aus Sicht der AkdÄ intransparent</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und nicht nachvollziehbar.	
Dossier pU Modul 4A S. 88–146;  IQWiG Dossier- bewertung S. 21–25, S. 48–55	<p><b><u>Endpunkte</u></b>            Für die Bewertung zieht der pU folgende Endpunkte heran:</p> <p><b>Mortalität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</li> <li>• objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens</li> </ul> <p><b>Morbidität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitssymptomatik, gemessen anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)</li> <li>• Krankheitssymptomatik, gemessen anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head &amp; Neck 35 (EORTC QLQ-H&amp;N35, Symptomskalen)</li> <li>• Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)</li> <li>• Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&amp;N35 und der EQ-5D VAS)</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="147 1023 264 1129">IQWiG Dossier- bewertung S. 49</p> <p data-bbox="147 1281 264 1388">IQWiG Dossier- bewertung S. 52</p>	<p data-bbox="297 411 831 440"><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <ul data-bbox="297 464 1193 647" style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala allgemeiner Gesundheitszustand)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-H&amp;N35 (Funktionsskalen)</li> </ul> <p data-bbox="297 667 539 695"><b>Nebenwirkungen</b></p> <ul data-bbox="297 719 1193 1023" style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• schwerwiegende UE (SUE, Definition nach (18))</li> <li>• schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Abbruch wegen UE</li> <li>• spezifische UE: immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie UE gesamt nach Systemorganklasse.</li> </ul> <p data-bbox="297 1046 1193 1209">Das IQWiG weist hin auf die fehlende Validierung und die unklare Patientenrelevanz der Surrogatendpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen und berücksichtigt diese nicht für die Nutzenbewertung.</p> <p data-bbox="297 1233 1193 1394">Das IQWiG schließt auch den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie nicht ein. Die Patientenrelevanz wird vom pU mit dem Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie begründet; dies stelle für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 53–55	<p>Aus Sicht des IQWiG zielt die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz dieses Endpunkts primär ab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, die – wie auch der Endpunkt OS – als einzelne Endpunkte bereits getrennt dargestellt werden.</p> <p>Weiterhin wird vom IQWiG die Gesamtrate der UE nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Als spezifische UE zieht das IQWiG immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) heran.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A S. 88–125;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 25–32, S. 90–94</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 88–91;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 26, 90 S. 29–30</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Nutzen</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>In der MTX-Teilpopulation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Endpunkt OS. Das IQWiG zieht – aufgrund der sehr kleinen Größe der relevanten Population und der damit verbundenen geringen Präzision der Effektschätzung – unterstützend die Ergebnisse der TPS-Teilpopulation heran. Das Ergebnis für den Endpunkt OS für die TPS-Teilpopulation zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab (Tabelle 3).</p> <p>Aus Sicht des IQWiG kann aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen der MTX- und der TPS-Teilpopulation in der Gesamtschau qualitativ abgeleitet werden, dass in der MTX-Teilpopulation für den Endpunkt OS ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab besteht, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>S. 6</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 93–120;</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. 26–27, S. 30–32, S. 90–92</p>	<p>Tabelle 3 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS)</p> <table border="1" data-bbox="300 443 1176 917"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Teilpopulation</th> <th colspan="2">Pembrolizumab</th> <th colspan="2">SOC</th> <th>Pembrolizumab vs. SOC</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MTX-Teilpopulation</td> <td>16</td> <td>17,0 (0,7–n. b.) 10 (62,5)</td> <td>21</td> <td>6,0 (1,6–9,0) 18 (85,7)</td> <td>0,47 (0,19–1,15) 0,1</td> </tr> <tr> <td>TPS-Teilpopulation</td> <td>64</td> <td>11,6 (8,3–19,5) 41 (64,1)</td> <td>65</td> <td>6,6 (4,8–9,2) 56 (86,2)</td> <td>0,53 (0,35–0,81) 0,003</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar</p> <p><b>Morbidität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)</li> </ul> <p>Der Endpunkt Krankheitssymptomatik wird anhand folgender Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gemessen: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö.</p> <p>In diesen Symptomskalen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die MTX-Teilpopulation oder die TPS-Teilpopulation.</p>	Teilpopulation	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert	MTX-Teilpopulation	16	17,0 (0,7–n. b.) 10 (62,5)	21	6,0 (1,6–9,0) 18 (85,7)	0,47 (0,19–1,15) 0,1	TPS-Teilpopulation	64	11,6 (8,3–19,5) 41 (64,1)	65	6,6 (4,8–9,2) 56 (86,2)	0,53 (0,35–0,81) 0,003	
Teilpopulation	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC																				
	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert																				
MTX-Teilpopulation	16	17,0 (0,7–n. b.) 10 (62,5)	21	6,0 (1,6–9,0) 18 (85,7)	0,47 (0,19–1,15) 0,1																				
TPS-Teilpopulation	64	11,6 (8,3–19,5) 41 (64,1)	65	6,6 (4,8–9,2) 56 (86,2)	0,53 (0,35–0,81) 0,003																				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 51</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 120–125;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 27–28, S. 52–53, S. 91–92</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-H&amp;N35 (Symptomskalen)</li> </ul> <p>Die Krankheitssymptomatik wird zusätzlich zu einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 mit folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-H&amp;N35 gemessen: Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten und Krankheitsgefühl.</p> <p>Es zeigt sich in keiner dieser Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die MTX-Teilpopulation oder die TPS-Teilpopulation.</p> <p>Der pU leitet anhand der Symptomskala Nahrungsergänzungsmittelleinnahme des EORTC QLQ-H&amp;N35 für die TPC-Teilpopulation einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab aufgrund des statistisch signifikanten Unterschieds <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab. Das IQWiG zieht diese Symptomskala nicht heran, da die Beeinträchtigungen durch Schmerzen und Ernährung bereits durch die übrigen Items erfasst sind.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich weder im EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala allgemeiner Gesundheitszustand) noch im EORTC QLQ-H&amp;N35 (Funktionsskalen) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die MTX-Teilpopulation oder die TPS-Teilpopulation.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Dossier pU Modul 4A S. 125–146; IQWiG Dossierbewertung S. 28, S. 32–33, S. 92–93</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. 28, 92</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b></p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die MTX-Teilpopulation oder die TPS-Teilpopulation.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt für die MTX-Teilpopulation keine Angabe zur Effektschätzung vor. Im Pembrolizumab-Arm wurde ein Therapieabbruch wegen UE dokumentiert, im MTX-Arm vier Therapieabbrüche. In der TPS-Teilpopulation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Endpunkt Therapieabbruch wegen UE.</p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte UE zeigt sich in der MTX-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der TPS-Teilpopulation, die das IQWiG unterstützend heranzieht, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt <i>zuungunsten</i> von Pembrolizumab (Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 4 Ergebnisse zum Endpunkt immunvermittelte UE</p> <table border="1" data-bbox="300 1114 1176 1398"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Teilpopulation</th> <th colspan="2">Pembrolizumab</th> <th colspan="2">SOC</th> <th rowspan="2">Pembrolizumab vs. SOC Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Teilpopulation	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)							
Teilpopulation	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert													
	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)														

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 95–96	MTX- Teilpopulati on	16	43,3 (9,4–n. b.) 6 (37,5)	20	n. e. (n. b.–n. b.) 1 (5,0)	6,21 (0,73–52,67) 0,094	
	TPS- Teilpopulati on	64	35,4 (21,1–n. b.) 22 (34,4)	65	n. e. (n. b.–n. b.) 4 (6,6)	4,39 (1,50–12,79) 0,007	
	CI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht						
<p>In der MTX-Teilpopulation traten insgesamt drei immunvermittelte SUE auf – alle im Pembrolizumab-Arm. Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) kamen nicht vor. In der TPS-Teilpopulation traten fünf immunvermittelte SUE im Pembrolizumab-Arm und zwei im SOC-Arm auf. Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) traten bei einem Patienten im Pembrolizumab-Arm und bei zwei im SOC-Arm auf. Der Unterschied war in beiden Endpunkten statistisch nicht signifikant.</p>							
<p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p>							
<p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass die Anzahl der Patienten in der MTX-Teilpopulation zu klein ist, um das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab in dieser Indikation abschließend zu beurteilen. Zwar zeigen sich in der TPS-Teilpopulation für einige UE auf Ebene der Systemorganklasse, wie z. B. für endokrine Erkrankungen oder allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, große Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, ihre klinische Relevanz ist aber anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilbar.</p>							
<p>Der statistisch signifikante Unterschied im Endpunkt immunvermittelte UE <i>zuungunsten</i> von Pembrolizumab begründet</p>							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 47–48, S. 89</p>	<p>aus Sicht der AkdÄ einen höheren Schaden.</p> <p>Immunvermittelte UE sind ein besonders relevanter Endpunkt für die Beurteilung der Sicherheit von Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab, da infolge des Wirkprinzips (Blockade der immunologischen Checkpoints) ein Spektrum von UE ausgelöst wird, das sich deutlich von anderen systemischen Therapien, wie z. B. zytotoxischer Chemotherapie, unterscheidet. Immunvermittelte UE können schwer bzw. schwerwiegend sein und mit Beeinträchtigung der Organfunktionen und der Lebensqualität einhergehen sowie behandlungsbedingte Todesfälle zur Folge haben (19-21). Dies ist besonders relevant im Kontext einer aktuellen Publikation zu Auswertungen von Krankenversicherungsdaten in den USA, die darauf hindeuten, dass die Häufigkeit einiger immunvermittelter UE unter der Anwendung von Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab deutlich höher sein könnte als in den für die Zulassung durch die FDA relevanten (pivotalen) klinischen Studien (22).</p> <p>Für alle Schadensendpunkte unterscheiden sich die Beobachtungszeiträume deutlich zwischen den Studienarmen oder sind z. T. für die relevanten Teilpopulationen vom pU nicht berichtet worden. Des Weiteren geht das IQWiG von einer potenziellen informativen Zensurierung in den relevanten Schadensendpunkten wie u. a. immunvermittelte UE aus.</p> <p>Damit liegt für den Endpunkt immunvermittelte UE aus Sicht der AkdÄ ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass die AkdÄ die Wahrscheinlichkeit als einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden einstuft, dessen Ausmaß anhand der vorgelegten Daten nicht quantifizierbar ist.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Anhand der zulassungskonformen MTX-Teilpopulation kann der Zusatznutzen nicht nachgewiesen werden. Dies ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, da diese Teilpopulation weniger als 10 % der Studienpopulation der KEYNOTE-040-Studie darstellt und der isolierte Vergleich von Pembrolizumab mit MTX in der Studie KEYNOTE 040 nicht vorgesehen war. Die sehr kleine Fallzahl der MTX-Teilpopulation führt zu einer großen Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse.</p> <p>Bei strikter Einhaltung der formalen Vorgaben für die Bewertung – Berücksichtigung der Zulassung der ZVT – wäre der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei HNSCC als nicht nachgewiesen anzusehen. Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass allein die formale Vorgabe selbst – Zulassungsstatus der möglichen Therapieoptionen – aus klinischer Sicht inhaltlich nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Das IQWiG behilft sich damit, dass es unterstützend die Ergebnisse der TPS-Teilpopulation bei der Bewertung – rein qualitativ, ohne formale statistische Analysen – heranzieht. Das Vorgehen ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, da einerseits die Ergebnisse der MTX-Teilpopulation und der TPS-Teilpopulation in allen wesentlichen patientenrelevanten Kriterien gut miteinander vereinbar sind und andererseits die Beschränkung auf allein MTX als bewertungsrelevante ZVT nur aus formalen Gründen (Zulassungsstatus) erfolgt und inhaltlich durch die unzureichende Datenlage nicht begründet werden kann.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich dem Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung grundsätzlich an. Unter Einbeziehung der TPS-Teilpopulation – als</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 040 vor, in der Pembrolizumab gegen eine Therapie nach Wahl des Arztes (unter Auswahl von Methotrexat oder Cetuximab oder Docetaxel) verglichen wurde. Die Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 040 entspricht somit nicht der mit dem vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab), weshalb die vorgelegten Ergebnisse eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht ermöglichen. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung S. 23–24	<p>für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation – besteht für den Endpunkt OS aufgrund potenziell ergebnisgesteuerter Berichterstattung ein hohes Verzerrungspotenzial. Damit liegt ein Anhaltspunkt und kein Hinweis – wie vom pU beansprucht – für einen Zusatznutzen vor.</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens wird vom IQWiG als nicht quantifizierbar eingestuft, vom pU als erheblich. Aus Sicht der AkdÄ müsste die TPS-Teilpopulation, die im Vergleich zur MTX-Teilpopulation etwa viermal größer ist, konsequenterweise bei der Bewertung nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ berücksichtigt werden. Ausgehend von den Ergebnissen für den Endpunkt OS in der TPS-Teilpopulation mit einer Hazard Ratio von 0,53 (95 % Konfidenzintervall 0,35–0,81) würde dann anhand der IQWiG-Klassifikation ein erheblicher Zusatznutzen vorliegen.</p> <p>Die Berücksichtigung des statistisch signifikanten Unterschieds für den Endpunkt immunvermittelte UE <i>zuungunsten</i> von Pembrolizumab zwischen den Behandlungsarmen in der TPS-Teilpopulation begründet aus Sicht der AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Für die abschließende Beurteilung des Sicherheitsprofils von Pembrolizumab in der zu bewertenden Indikation liegen nicht ausreichend Daten vor.</p> <p>Damit besteht aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Diese Bewertung gilt aber nur für Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach vorheriger Platin-basierter Therapie, für die eine erneute (ggf. modifizierte) Platin-basierte Therapie keine Option mehr darstellt. Ob Patienten, die für eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommen, von der Behandlung mit Pembrolizumab profitieren, ist anhand der vorgelegten Daten der KEYNOTE-040-Studie nicht zu beurteilen.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Pembrolizumab in der Indikation rezidierte oder metastasierte PD-L1-positive (TPS <math>\geq</math> 50 %) HNSCC und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Patienten, <i>für die eine erneute (ggf. modifizierte) Platin-basierte Therapie keine Option mehr darstellt</i>, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

## 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: 24. Januar 2019.
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: 24. Januar 2019). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2018.
7. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2018.
8. 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: 24. Januar 2019). AWMF-Register-Nummer: 007-100OL. Langversion 2.0, Stand: Dezember 2012.
9. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L et al.: Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v184-186.
10. Mehanna H, Kong A, Ahmed SK: Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130: S181-S190.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - head and neck cancers: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 24. Januar 2019). Version 2.2018, Stand: 20. Juni 2018.
12. Paleri V, Urbano TG, Mehanna H et al.: Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130: S161-S169.
13. Merck KGaA: Fachinformation "Erbix® 5 mg/ml Infusionslösung". Stand: Oktober 2018.
14. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: März 2018.
15. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C et al.: Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 393: 156-167.
16. European Medicines Agency (EMA): Keytruda® - Pembrolizumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): <https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0042-epar->

assessment-report-variation\_en.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0042, EMA/543713/2018. London, 26. Juli 2018.

17. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C et al.: Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study (Supplement). *Lancet* 2019; 393: 156-167.

18. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use: ICH Harmonised Tripartite Guideline – Clinical safety management: Definitions and standards for expedited reporting E2A: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiVp8et8pXgAhXCbFAKHdHXDecQFjAAegQIChAC&url=https%3A%2F%2Fwww.ich.org%2Ffileadmin%2FPublic\\_Web\\_Site%2FICH\\_Products%2FGuidelines%2FEfficacy%2FE2A%2FStep4%2FE2A\\_Guideline.pdf&usg=AOvVaw2DMmgrBde7uRjAVyKiWbv7](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiVp8et8pXgAhXCbFAKHdHXDecQFjAAegQIChAC&url=https%3A%2F%2Fwww.ich.org%2Ffileadmin%2FPublic_Web_Site%2FICH_Products%2FGuidelines%2FEfficacy%2FE2A%2FStep4%2FE2A_Guideline.pdf&usg=AOvVaw2DMmgrBde7uRjAVyKiWbv7) (letzter Zugriff: 24. Januar 2019). Current Step 4 version, Stand: 27. Oktober 1994.

19. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-Related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-168.

20. Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al.: Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1721-1728.

21. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al.: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714-1768.

22. Cathcart-Rake E, Sangaralingham L: Immunotherapy-related toxicities: More common than originally reported? *Journal of Clinical Oncology* 2018; 34\_suppl: 184-184.

## 5.7 Stellungnahme: DGHO, DGHNO, DGMKG

Datum	5. Februar 2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab
Stellungnahme von	DGHO, DGHNO, DGMKG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs ist die zweite frühe Nutzenbewertung zur systemischen Therapie in dieser onkologischen Indikation. Pembrolizumab ist zugelassen als Monotherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50%) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach Platin-basierter 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.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="150 1002 1379 1262"> <thead> <tr> <th data-bbox="150 1002 685 1050">G-BA</th> <th colspan="2" data-bbox="685 1002 1046 1050">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="1046 1002 1379 1050">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="150 1050 685 1129">ZVT</th> <th data-bbox="685 1050 896 1129">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="896 1050 1046 1129">Ergebnis-sicherheit</th> <th data-bbox="1046 1050 1216 1129">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1216 1050 1379 1129">Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="150 1129 685 1262">Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation)</td> <td data-bbox="685 1129 896 1262">erheblich</td> <td data-bbox="896 1129 1046 1262">Hinweis</td> <td data-bbox="1046 1129 1216 1262">nicht quantifizierbar</td> <td data-bbox="1216 1129 1379 1262">Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation)	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt					
G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																	
ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation)	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs im Progress während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie ist schlecht.</li><li>• Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht mehr dem Stand des Wissens, zumal in der Zweitlinienbehandlung bislang kein Standard in Leitlinien definiert wurde. Durch die Zulassung von Nivolumab im Mai 2017 hat sich der Therapiestandard verändert.</li><li>• Grundlage der Nutzenbewertung ist KEYNOTE 040, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus einer patientenindividuellen Therapie.</li><li>• Pembrolizumab führt bei der Zulassungspopulation von Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> der Tumorzellen (Tumor Positive Score) gegenüber einer Therapie mit Cetuximab, Docetaxel oder Methotrexat zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer Erhöhung der Überlebensrate nach einem Jahr.</li><li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in beiden Studienarmen etwa gleich hoch.</li><li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad 5 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li></ul> <p>Pembrolizumab ist ein wirksames Arzneimittel bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs im Progress während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie. Die Wirksamkeit scheint vergleichbar mit Nivolumab. Die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit einer hohen Expression von PD-L1 und die Beschränkung der frühen Nutzenbewertung auf eine Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit Methotrexat führt schlussendlich zu einer sehr kleinen Gruppe auswertbarer Patienten aus der Gesamtzulassungsstudie. Dadurch ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab in dieser Indikation nicht zuverlässig quantifizierbar.	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>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, <u>Mundhöhle</u>, Zahnfleisch, <u>Zunge</u>, <u>Gaumen</u>, <u>Speicheldrüsen</u>, <u>Rachen</u>, <u>Nasenhöhle</u> und Nasennebenhöhle, <u>Kehlkopf</u> sowie Mittelohr. Über 90% der Malignome sind Plattenepithelkarzinome, etwa 5% Adenokarzinome. Weitere histologische Diagnosen sind Lymphome, Sarkome u. a.</p> <p>Bösartige Tumore des Kopf-Hals-Bereichs sind häufig und stehen weltweit an 6. Stelle in der Krebshäufigkeit. In Deutschland erkranken im Jahr etwa 14.000- 15.000 Patienten [1]. Männer sind häufiger betroffen. 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.</p> <p>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.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>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.</p> <p>Patienten im frühem Rezidiv nach einer Platin-basierten Chemotherapie oder Platinrefraktärität haben eine ungünstige Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 6 Monaten oder kürzer.</p> <p>Eine neue Therapieoption ist die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Pembrolizumab blockiert die <b>PD-1/PD-L1 vermittelte Inhibition</b> 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.</p> <p>Daten von Studien in der Zweitlinientherapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 2: Randomisierte Studien zur Zweitlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs</b></p> <table border="1" data-bbox="147 1198 1379 1396"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ferris, 2016 [3],</td> <td>Progress innerhalb von</td> <td>Monotherapie (Methotrexat,</td> <td>Nivolumab</td> <td>361</td> <td>5,8 vs 13,3</td> <td>2,3 vs 2,0</td> <td>5,1 vs 7, 5</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Ferris, 2016 [3],	Progress innerhalb von	Monotherapie (Methotrexat,	Nivolumab	361	5,8 vs 13,3	2,3 vs 2,0	5,1 vs 7, 5	
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )										
Ferris, 2016 [3],	Progress innerhalb von	Monotherapie (Methotrexat,	Nivolumab	361	5,8 vs 13,3	2,3 vs 2,0	5,1 vs 7, 5										

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Dossier	6 Monaten nach Vortherapie	Docetaxel, Cetuximab)				n. s.	0,70	p = 0,01	
	Progress	Methotrexat	Nivolumab	171			4,4 vs 7,5	0,62	
Cohen, 2019 [4], Dossier	alle	Monotherapie (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab)	Pembrolizumab	495	10,1 vs 14,6	2,3 vs 2,1	6,9 vs 8,4	0,80	
	PD-L1 $\geq$ 50%			109	9,3 vs 27,3	2,2 vs 4,0	7,9 vs 11,6	0,60	0,54
					p = 0,007	p = 0,019	p = 0,008		

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

Aufgrund dieser Studiendaten wurden Pembrolizumab von der EMA im Oktober 2018 für die Therapie von Gruppe von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und einer hohen PD-L1-

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Expression zugelassen, siehe Tabelle 3.</p> <p><b><i>Tabelle 3: Zulassung von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs</i></b></p> <table border="1"><thead><tr><th>Arzneimittel</th><th>Handelsname</th><th>Zulassung</th><th>Applikation</th><th>Dosis</th><th>Intervall</th></tr></thead><tbody><tr><td>Nivolumab</td><td>Opdivo®</td><td>FDA 11/2016 EMA 5/2017</td><td>intravenös</td><td>3 mg/kg KG</td><td>alle 2 Wochen</td></tr><tr><td>Pembrolizumab</td><td>Keytruda®</td><td>FDA 8/2016 EMA 10/2018</td><td>intravenös</td><td>200 mg</td><td>alle 3 Wochen</td></tr></tbody></table>	Arzneimittel	Handelsname	Zulassung	Applikation	Dosis	Intervall	Nivolumab	Opdivo®	FDA 11/2016 EMA 5/2017	intravenös	3 mg/kg KG	alle 2 Wochen	Pembrolizumab	Keytruda®	FDA 8/2016 EMA 10/2018	intravenös	200 mg	alle 3 Wochen	
Arzneimittel	Handelsname	Zulassung	Applikation	Dosis	Intervall														
Nivolumab	Opdivo®	FDA 11/2016 EMA 5/2017	intravenös	3 mg/kg KG	alle 2 Wochen														
Pembrolizumab	Keytruda®	FDA 8/2016 EMA 10/2018	intravenös	200 mg	alle 3 Wochen														

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Vom G-BA wurde eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie mit besonderer Erwähnung von Methotrexat definiert. Hintergrund ist die Zulassungssituation in Deutschland: von den drei in der Zulassungsstudie vorgesehenen Arzneimitteln ist nur Methotrexat als Monotherapie in dieser Indikation zugelassen. Docetaxel und Cetuximab sind nur in Kombination zugelassen, werden aber in der täglichen Praxis als Monotherapie im „off-label use“ dem Methotrexat vorgezogen. Das Pharmazeutische Unternehmen begegnet diesem Umstand mit der aus unserer Sicht sinnvollen Einführung des „treatment of physicians choice (TPC)“.</p> <p>In der Praxis hat sich die Behandlungssituation durch die Zulassung von Nivolumab geändert. Nivolumab ist jetzt die angemessene ZVT. Für Patienten mit Progress innerhalb von 6 Monaten nach einer Platin-basierten Chemotherapie hat der G-BA für Nivolumab im November 2017</p>	<p>Mit dem vorliegenden Beschluss ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>„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> <p>zu „Nivolumab“.</p> <p>Mit dieser Änderung wird den im Stellungnahmeverfahren von medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards bei der Behandlung des rezidierten oder metastasierten</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen beträchtlichen Zusatznutzen festgelegt.	Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie Rechnung getragen. Demnach steht nunmehr mit Nivolumab eine Behandlungsoption zur Verfügung, die regelhaft anderen Behandlungsoptionen vorzuziehen ist. Dieser Wandel im Therapiestandard spiegelt sich in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wider und geht konsistent mit den Ergebnissen zur Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V von Nivolumab für Patienten mit frühem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie einher. Der G-BA hält es daher für sachgerecht nunmehr Nivolumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bestimmen.

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 040, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus einer Monotherapie. Die Vergleichstherapie verteilt sich sehr gleichmäßig auf die zugelassenen Vergleichstherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Methotrexat 33,9%</li><li>- Docetaxel 33,0%</li><li>- Cetuximab 33,0%</li></ul> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt sich auf die Subgruppen-Analyse der Patienten einer PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math>.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>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 <b>8,4</b> Monaten unter Pembrolizumab versus <b>6,9</b> Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,80). In der Gruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression ist der Unterschied deutlich mit <b>11,6</b> Monaten unter Pembrolizumab versus <b>7,9</b> Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,54).</p> <p>Perspektivisch ist besonders relevant, dass eine klinisch relevante Gruppe von <b>46,9%</b> der Patienten unter Pembrolizumab nach 1 Jahr lebt, verglichen mit <b>26,9%</b> im Kontrollarm.</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde durch Pembrolizumab in der Gesamtstudie nicht signifikant verlängert, lag im Median sogar unterhalb dem Kontroll-Arm. In der Gruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression ist der Unterschied signifikant mit <b>4,0</b> Monaten unter Pembrolizumab versus <b>2,2</b> Monaten im Kontroll-Arm (Hazard Ratio 0,60).</p> <p>Auch die Remissionsrate ist höher im Pembrolizumab-Arm mit <b>27,3%</b> vs <b>9,3%</b> im Kontrollarm. Die Remissionsrate im Verum-Arm ist exzeptionell hoch für die Zweitlinientherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Krankheitsbezogene Symptome wurden mittels des allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30, des organbezogenen Fragebogens EORTC QLQ-H&amp;N35 und mittels der visuellen Analog-Skala EQ-5D VAS erhoben. Allerdings lagen die Rücklaufquoten im Kontrollarm nur bei etwa 40%.</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In keiner Symptomskala zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.	
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Gesamtstudie in beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf (<b>44,7%</b> versus <b>39,3%</b>). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen unter Pembrolizumab, die häufiger als im Vergleichsarm auftraten, waren Pneumonie (8,1%), Tumor-Hämorrhagie (3,7%), Appetitlosigkeit (2,9%), Pneumonitis (2,4%), Diarrhöe (2,4%) und Anämie (2,0%). Immunvermittelte Reaktionen aller Schweregrade traten bei <b>30,9%</b> der Patienten im Pembrolizumab- und bei <b>6,0%</b> der Patienten im Placebo-Arm auf.</p> <p>In der Zulassungspopulation war die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in den beiden Studienarmen etwa gleich (<b>12,7%</b> versus <b>14,0%</b>).</p>	



Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs im Therapieversagen während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie ist sehr schlecht. Hier besteht ein großer, ungedeckter, medizinischer Bedarf.</p> <p>Die Ergebnisse von KEYNOTE 040 zur Wirksamkeit von Pembrolizumab bestätigen die vorherigen Ergebnisse von CheckMate 141 zur Wirksamkeit von Nivolumab [3]. Die Zulassungsstudien sind nicht komplett identisch, aber in vielen Aspekten vergleichbar. Von der ähnlich konzipierten Studie EAGLE zum Vergleich von Durvalumab Monotherapie bzw. Durvalumab + Tremelimumab versus Standard of Care wurde kürzlich seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein negatives Ergebnis angekündigt [8].</p> <p>In CheckMate 141 hatte eine exploratorische Subgruppenanalyse für Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math> bei der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit einen Hazard Ratio von 0,55 ergeben. Bei Pembrolizumab hat die EMA auf der Basis der Subgruppenanalysen die Zulassung auf Patienten mit einer PD-L1 Expression <math>\geq 50\%</math> beschränkt. Hier liegt der Hazard Ratio zugunsten von Pembrolizumab bei 0,54.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 040 vor, in der Pembrolizumab gegen eine Therapie nach Wahl des Arztes (unter Auswahl von Methotrexat oder Cetuximab oder Docetaxel) verglichen wurde. Die Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 040 entspricht somit nicht der mit dem vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab), weshalb die vorgelegten Ergebnisse eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht ermöglichen. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Grenzziehung mit einem Cut-Off innerhalb einer kontinuierlichen Variablen wie der Expression von PD-L1 ist immer schwierig. Sie schließt möglicherweise Patienten von einer wirksamen Therapie aus, z. B. Patienten mit Score von 49%.</p> <p>Erfreulicherweise beschränkten sich die Einschlusskriterien der Studie nicht auf Patienten mit einem Rezidiv oder einem Progress innerhalb von 6 Monaten, so dass sich diese schwierige Diskussion der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab hier nicht wiederholt.</p> <p>Problematisch ist die Begrenzung der IQWiG-Methodik auf formal zugelassene Arzneimittel. Damit stehen die mit den häufig verwandten und gleich wirksamen Arzneimitteln Docetaxel und Cetuximab behandelten Studienpatienten für den Bericht nicht zur Verfügung. Der in der Zulassungsstudie verwendete Kontrollarm mit einer Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes bildet die „Real Life“-Situation besser ab.</p>	

## Literaturverzeichnis

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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007_100OLI_S3_Mundhoehlenkarzinom_122012-verlaengert.pdf)
3. 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)
4. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C et al.: Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 393:156-167, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31999-8)
5. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
6. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
7. Update on the phase III EAGLE trial of Imfinzi® and tremelimumab in advanced head and neck cancer. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/update-on-the-phase-iii-eagle-trial-of-imfinzi-and-tremelimumab-in-advanced-head-and-neck-cancer-07122018.html>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Pembrolizumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. Februar 2019

von 12.06 Uhr bis 12.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Prof. Dr. Maschmeyer

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Dauber  
Herr Ebner

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde - Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC):**

Herr Prof. Dr. Dietz

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHNO-KHC)

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Dr. Flügel  
Herr Dr. Mundel

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann  
Frau Reim

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Herz  
Frau Metterlein  
Frau Dr. Pöllinger  
Herr Weißflog

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Es geht um Pembrolizumab, also KEYTRUDA, heute im Anwendungsgebiet Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms in der Kopf-Hals-Region. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Januar diesen Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme, zum anderen die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde – Kopf- und Halschirurgie, die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Merck Serono, Medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie üblich kommen wir zur die Feststellung der Anwesenheit, die wir für das Protokoll vornehmen müssen. Wir führen wie üblich Wortprotokoll; deshalb der Hinweis, nachher bitte, wenn Sie das Wort ergreifen, Namen sowie entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft zu nennen, damit das entsprechend richtig protokolliert wird.

Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Herz, Frau Metterlein, Frau Dr. Pöllinger und Herr Weißflog da sein – ja –, dann Herr Professor Ludwig sowie Herr Professor Maschmeyer für die AkdÄ – jawohl –, weiter Herr Professor Dr. Dietz für die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde – Kopf- und Halschirurgie – jawohl –, dann Herr Professor Wörmann für die DGHO – jawohl –, dann Frau Dr. Daubner und Herr Ebner für Bristol – ja –, ferner Herr Erdmann und Frau Reim von Medac – ja –, Frau Dr. Flügel sowie Herr Dr. Mundel für Merck – ja – sowie die Herren Rasch und Werner für den VfA – ja. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie noch einmal.

Wir werden jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, einzuführen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte aus der Dossierbewertung zu adressieren. Wir sollten uns über die Frage unterhalten, hinsichtlich derer wir wieder ein Problem haben, nämlich ob die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie den aktuellen Therapiestandard widerspiegelt. Das ist natürlich eine Fragestellung, die ganz wesentlich ist. In diesem Zusammenhang müssen wir uns auch mit dem Stellenwert von Nivolumab in diesem Therapiegebiet beschäftigen; das ist ja ganz klar. – Dann muss vor dem Hintergrund der sehr kleinen MTX-Teilpopulation erörtert werden, inwieweit es sinnvoll sein könnte, die größere TPS-Teilpopulation heranzuziehen. Das ist jetzt aber keine abschließende Aufzählung zum Fragenkomplex, sondern selbstverständlich können dann alle anderen und weitere Fragen erörtert werden. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Weißflog, bitte schön.

**Herr Weißflog (MSD):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich gleich in die Materie einsteige, möchte ich Ihnen aber noch ganz kurz das Team vorstellen, das heute mit mir nach Berlin gekommen ist.

Ganz links von mir sitzt meine Kollegin Veronika Metterlein, die maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war; links neben mir sitzt meine Kollegin Bernadette Pöllinger im Bereich Market Access, unter anderem verantwortlich für die Kopf-Hals-Tumore, rechts von mir Kollege Tobias Herz, der bei MSD den Bereich Medizin für Kopf-Hals-Tumore und weitere Indikationen leitet. Mein Name ist Jan Weißflog; ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Lassen Sie mich eine kurze Bemerkung zum Versorgungskontext bei diesem Krankheitsbild voranstellen; denn im deutschen Versorgungsalltag existiert bislang noch kein einheitlicher Therapiestandard nach Versagen einer platinbasierten Therapie bei Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt, dass zum einen Methotrexat, Strahlentherapie und Operationen zum Einsatz kommen. Es werden aber auch einige Medikamente off-label angewendet, wie Cetuximab und Docetaxel. Insofern besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an neuen, wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe.

Für das heutige Verfahren – Sie sagten es bereits, Herr Hecken – ist auch aus unserer Sicht die Diskussion über die Umsetzung der zVT und die dafür betrachtete Subpopulation von besonderer Bedeutung. In der Studie Keynote 40 wurde anhand einer Befragung des behandelnden Arztes, der sogenannten Treatment of physician's choice, kurz TPC-Survey, die jeweilige medizinische Rationale für einen Off-Label-Use erhoben. Die dort genannten Gründe verdeutlichen, dass die Entscheidung des Prüfarztes für oder gegen eine Therapie jeweils auf Basis der individuellen Situation des Patienten und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt wurde und eben nicht nur nach Zulassungsstatus. So konnten zum Beispiel Bedenken hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Profiles patientenindividuell berücksichtigt werden.

Wie im Dossier dargestellt, umfasst die relevante Subpopulation alle Patienten, für die eine Behandlung mit Methotrexat oder eben, wenn eine medizinische Rationale für den Off-Label-Use vorlag, eine Behandlung mit Docetaxel bzw. Cetuximab infrage kam. Somit umfasst der Vergleichsarm Therapieoptionen, die in der klinischen Praxis zur Anwendung kommen und eben die Versorgungsrealität in Deutschland widerspiegeln. Der TPC-Survey stellt daher aus unserer Sicht eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten zVT, der patientenindividuellen Therapie nach Wahl des Arztes, dar.

Im Ergebnis sieht man: Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard wird unter Pembrolizumab das Sterberisiko erheblich gesenkt. Wir sprechen hier von einem um knapp vier Monate verlängerten Überleben der Patienten. Außerdem führt eine Behandlung mit Pembrolizumab zu einer Verringerung von nicht schwerwiegenden bzw. zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome. Neben diesen positiven Effekten beim Sterberisiko und der Krankheitslast weist Pembrolizumab ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf und ist gut verträglich. Entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ergibt sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT aufgrund einer signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer.

In der Gesamtschau leiten wir daher für Pembrolizumab durch diese nachhaltigen und bisher nicht gezeigten Vorteile für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stellen uns natürlich gerne der Diskussion und Ihren Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Dann beginne ich zunächst einmal zur zVT. Die AkdÄ hatte sich dazu ja ebenso geäußert wie die DGHO. Vielleicht fangen wir mit Ihnen an. – Herr Professor Maschmeyer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Danke für die Einladung und danke für die Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. – Ich glaube, dass die Vergleichstherapie in dieser Situation der Vorbehandlung mit cisplatinbasierter Therapie, häufig ja auch nach einer platinbasierten Radiochemotherapie im Rahmen der adjuvanten Behandlung, richtigerweise Cetuximab, Docetaxel und auch Methotrexat mit einschließen sollte. Methotrexat wird in Deutschland nur sehr selten in dieser Situation eingesetzt, und zwar nicht deshalb, weil es einfach altmodisch ist, sondern weil es extrem wenig Wirksamkeit hat.

Es gibt eine durchaus repräsentative Studie zum Vergleich von Afatinib mit Methotrexat aus dem Jahr 2016, veröffentlicht im *Lancet Oncology*, bei der es einen einheitlichen Behandlungsarm mit Methotrexat in einer vergleichbaren Indikation gab. Dort lag das Ansprechen zwischen 6 und 10 Prozent und das progressionsfreie Überleben bei 1,7 Monaten, also sechs bis sieben Wochen. Das sind relativ aktuelle Zahlen zur Wirksamkeit von Methotrexat. Deswegen ist Methotrexat nicht nur unbeliebt, sondern bekanntermaßen in dieser Situation auch wenig effektiv. Es als einzige Vergleichstherapie heranzuziehen, scheint mir deshalb weder rational zu sein noch auch die Versorgungsrealität abzubilden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Maschmeyer. – Herr Wörmann oder Herr Professor Dietz?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das entspricht exakt dem, was wir beim letzten Mal zu Nivolumab im ähnlichen Setting schon gesagt hatten, nämlich dass Methotrexat deutlich zu schmal ist; Herr Maschmeyer hat das noch einmal bestätigt. Wir hatten jetzt hier noch ergänzt, dass wir inzwischen schon auch merken, dass, wegen der geringeren Nebenwirkungen, Nivolumab seinen Stellenwert findet. Hier wurde eben zitiert, wie das in der Versorgung ist: Es ist eine zunehmende Erfahrungskurve, die damit stattfindet. Deswegen denken wir, dass genauso, wie Herr Maschmeyer es gesagt hat, es breiter sein muss, off-label – das sind dann Docetaxel und Cetuximab –, aber Nivolumab gehört auch dazu. Sie haben einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt. Insofern gehört es inzwischen auch zur Standardtherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Herr Dietz ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC):** Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde schließt sich den Vorrednern vollumfänglich an. Wenn man sich die Versorgungsrealität draußen anschaut, so ist es letztlich identisch zu dem, was in der Studie dargestellt wurde, eher noch zuungunsten von Methotrexat, weil vorzugsweise in dieser Situation Cetuximab mono und Docetaxel mono gegeben werden. Interessanterweise tragen das auch die Kostenträger. Ansonsten sind diese Patienten prognostisch extrem schlecht. Das ist auch der Grund, warum es keinen Standard in der Second Line gibt. Von der operativen Warte her ist in der Regel, wenn Operation, Bestrahlung und vor allen Dingen Platin durch sind, eigentlich keine sinnvolle Option für ein wirklich tragfähiges Konzept mehr so wirklich vorhanden. Man hat also eine

ganze Menge gemacht zur Lebensverlängerung usw., und wir haben jetzt tatsächlich nicht nur durch Nivo, sondern auch mit der Keynote 40 tatsächlich einen Riesenschritt nach vorne in genau dieser Indikation. – Insofern volle Unterstützung der Vorredner.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Ich habe als Allererstes eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Dabei geht es jetzt um diejenigen Patienten, die MTX hätten bekommen können und kein MTX bekommen haben. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung auf Seite 44 geschrieben, es bleibe unklar, warum die Patienten, die laut Befragung für MTX geeignet gewesen seien, kein MTX bekommen hätten. – Das ist aus diesem Survey nicht ganz hervorgegangen. Können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Pöllinger.

**Frau Dr. Pöllinger (MSD):** Wichtig ist es in dieser Situation, dass auf patientenindividueller Basis die richtige Wahl getroffen wird. Grundsätzlich stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung, und selbst wenn das so ist, wäre die eine oder andere für die patientenindividuelle Situation auch bezüglich Tumorentität und Vorbehandlungen besser geeignet. Insofern hat der Arzt zum Glück in dieser Situation die Möglichkeit abzuwägen, trotz mehrerer potenziell geeigneter Therapien, welche denn für diejenige Patientin bzw. denjenigen Patienten die beste Lösung wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Uns stellt sich dann natürlich die Frage, warum Sie in der schriftlichen Stellungnahme nicht die Möglichkeit ergriffen haben, das noch einmal zu klären. Insofern bleibt diese Unsicherheit jetzt bestehen.

Die nächste Frage, die ich noch an den pharmazeutischen Unternehmer habe, bezieht sich auf die Analysepläne. Da hat das IQWiG sehr klar nochmals darauf abgestellt, dass die Frage nicht beantwortet werden kann, warum der finale Analyseplan, der ja doch auch im Verlauf der Studie mehrfach geändert wurde, letztlich nicht eingehalten wurde, also nach dem Tod von 340 Patienten die finale Analyse zu fahren; dafür ist dies dann, wenn ich es richtig sehe, nach 388 Todesfällen durchgeführt worden. Können Sie dazu sagen, warum man sich nicht an den finalen Analyseplan gehalten hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Metterlein.

**Frau Metterlein (MSD):** Diese Fragen wurden bereits im Rahmen des EMA-Zulassungsprozesses adressiert. Man sieht das auch, wenn man in diesen Joint Assessment Report hineinschaut. Es stimmt, dass noch mal zwölf Todesfälle nach dem Database Lock von Juni dazugekommen sind. Man wusste aber, dass diese Patienten verstorben sind. Es fehlten lediglich noch Informationen, und da der Endpunkt Gesamtüberleben sehr wichtig ist, hat man sich eben entschlossen, noch abzuwarten, bis alle diese Informationen in der Datenbank drinnen sind, und hat dann eben im Oktober den Database Lock durchgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die AkdÄ: Wie sehen Sie den Stellenwert von Nivolumab in dieser Therapie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Maschmeyer.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Ich glaube, dass die Daten, die wir von Nivolumab in der Situation der zweiten Linie kennen, wenn cisplatinbasierte Therapie vom Typ EXTREME-Protokoll nicht möglich oder nicht mehr möglich ist oder durch ist, diese Daten, die ja von Ferris et al. im *New England Journal* publiziert wurden, und die Daten von der Keynote-40-Studie, was das Einjahresüberleben der Patienten angeht, zum Beispiel absolut vergleichbar sind. Das sind 34 vs. 36 Prozent der Patienten. Insofern kann man glaube ich die Daten in dieser Situation durchaus vergleichen.

Wenn man aus der Indikation der Zweitlinien- oder Drittlinientherapie herausgeht und einmal einen Blick auf die Daten wirft, die wir jetzt bereits kennen, die Daten von der Primärtherapie, wobei Pembrolizumab gegen das EXTREME-Protokoll randomisiert geprüft worden ist – die Daten liegen ja seit dem ESMO vor – und es nach den Daten hinsichtlich der harten Endpunkte Overall Survival etc. klar überlegen war, dann weiß man, dass Pembrolizumab mindestens gleichwertig ist.

Bei Nivolumab sind mir solche Daten einer erfolgreichen Prüfung in der ersten Linie nicht bekannt, aber in der zweiten oder dritten Linie ist es für uns natürlich eine ausgesprochen hilfreiche Option. Neben dem Ansprechen und der Verträglichkeit, was in der Regel bei dieser kritischen Patientenpopulation gut zu managen ist – die meisten von ihnen sind ja gezeichnet von Alkoholismus und Kettenrauchen und eben entsprechender Komorbidität –, ist es eben so, dass einige dieser Patienten ungewöhnlich lange profitieren. Das ist ja etwas, was wir bei den Checkpoint-Inhibitoren auch bei anderen Tumorerkrankungen sehen, dass nicht nur das Ansprechen und das Überleben, sondern ein Plateau von 10, vielleicht 20 Prozent der Patienten, die initial angesprochen haben, zu beobachten ist, was vermutlich auf den speziellen Wirkmechanismus der Checkpoint-Inhibitoren zurückzuführen ist. Wenn sie einmal ihren Effekt getan haben, dann ist die Effektivität bei einigen Patienten beeindruckend langanhaltend. Deswegen ist es für uns eine extrem wichtige Option.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch mal bei dem Stellenwert von Nivolumab einhaken. Wie sehen Sie vonseiten der AkdÄ den Stellenwert in der derzeitigen Situation, also Nivolumab im Vergleich zu den hier genannten, den in der TPS-Population angewandten Alternativen? Das ist das eine: Werden diese Alternativen auch noch angewendet, wird nur Nivolumab gemacht, in welcher Größenordnung bewegt sich das?

Dann vielleicht noch eine Anmerkung dazu: Wir haben ja nun von beiden Fachgesellschaften gehört, dass die Wirksamkeit von Methotrexat im Vergleich zu den beiden OLU-Alternativen Cetuximab und Docetaxel eher problematischer gesehen wird. Sie haben das auch ein bisschen begründet. Jetzt ist meine Frage: Bei der Bewertung von Nivolumab wurde ja damals die Methotrexat-Teilpopulation bewertet. Wenn man so guckt, Gesamtpopulation vs. Teilpopulation, war der Effekt noch etwas größer in der Teilpopulation vs. Methotrexat. Das wäre ja etwas, wozu vielleicht noch etwas gesagt werden könnte – ich meine, bei aller extremen Vorsicht, wenn man so etwas sieht, was auch in diese Richtung deuten könnte –,

dass möglicherweise Methotrexat nicht ganz so wirksam ist wie die beiden anderen off-label eingesetzten Alternativen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Maschmeyer.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Danke. Dazu nehme ich gerne nochmals Stellung. – Ich hatte schon gesagt, dass die Vergleichsgruppe in der Nivolumab-Studie – Ferris et al., *New England Journal* – für meine Begriffe sehr gut mit dem vergleichbar ist, was in dieser Studie mit dem Pembrolizumab gemacht wurde. Dass wir die anderen Substanzen in der zweiten oder dritten Linie doch immer noch gelegentlich einsetzen, liegt zum einen daran, dass zum einen nicht jeder Patient tatsächlich einen solchen Checkpoint-Inhibitor erhalten kann. Sie wissen, dass Patienten, die eine bekannte Autoimmunerkrankung oder so etwas haben, dafür nicht infrage kommen. Zum anderen schauen wir uns schon natürlich auch die PD-L1-Expression auf dem Tumor an. Wenn sie null ist, dann zögern wir eher, einen Checkpoint-Inhibitor, also einen PD-L1-Inhibitor, einzusetzen als wenn sie eben 20 oder 50 Prozent überschreitet. Insofern haben die anderen Substanzen schon auch noch ihren Stellenwert, aber die Standardentscheidung in der Situation fällt heutzutage immer zugunsten von Nivolumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Wörmann und Herr Professor Dietz.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, wir sind da ganz nah beieinander. Ich glaube, es ist sehr hilfreich, bei diesem schwierigen Patientenkollektiv eine Differentialtherapie in der Hand zu haben, und es gibt in der Tat weiterhin Patienten, die mit MTX behandelt werden. Es gibt eine relativ aktuelle Studie bei sogenannten Frail-Patienten, also Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, wo Methotrexat alleine in Deutschland noch einmal in einer Phase-II-Studie getestet wurde, mit Ansprechraten. Herr Maschmeyer hat ja gesagt, das ist nicht wahnsinnig überzeugend, verglichen mit Afatinib; da gab es einen geringeren Überlebensvorteil. Trotzdem ist es weiterhin eine Option. Also, ich tue mich immer schwer mit dieser Indirektologie, dann kleine Subgruppen zu machen und damit zu vergleichen. Im Groben würde ich im Moment sehr deutlich formulieren, dass ich Nivolumab und Pembrolizumab als vergleichbar ansehe; alles andere geht dann sehr in kleine Subgruppen hinein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Dietz.

**Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC):** Also, nichts Ergänzendes. Es ist komplett ausgesprochen, was letztlich die Situation gut wiedergibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ossevorth, bitte.

**Frau Ossevorth:** Ich habe noch mal zwei Fragen. Bei der Frage an den pharmazeutischen Unternehmer geht es um diejenigen Patienten, die einen späten Progress erleiden. Die Frage, die sich uns stellt, ist also, ob solche Patienten in dieser Studie untersucht wurden; denn dazu liegen uns keine Daten vor. Auch da haben Sie leider die Situation nicht genutzt, um dazu noch einmal Daten nachzureichen, damit wir dazu eventuell noch mal eine Aussage

treffen können. Sprich: Wenn Sie dazu noch etwas nachreichen können, um wie viel Patienten geht es da?

Gerade im Anschluss daran geht folgende Frage an die stellungnehmenden Fachgesellschaften: Wie würden Sie diese Patienten aktuell behandeln? Ich habe den Stellungnahmen entnommen, auch gerade seitens der AkdÄ, dass tatsächlich eine Re-Therapie mit Platin für Patienten mit einem späten Progress durchaus sachgerecht wäre. Das ist nicht angeboten worden; die Patienten haben dies in der Studie also nicht bekommen. Die Frage ist: Wie sieht es in der Versorgungsrealität derzeit aus? Also, das war zuerst die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und anschließend die Frage an die Stellungnehmer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der pU, Herr Herz bitte.

**Herr Herz (MSD):** Ich werde auf den ersten Teil Ihrer Frage eingehen. Bei den Spätprogressern, wenn ich Sie richtig verstehe, geht es um diejenigen Patienten, die sozusagen nach der Platinvortherapie sehr, sehr lange angesprochen haben und dann erst einen Progress hatten. Wir haben natürlich bei uns, anders als das beispielsweise in der Checkmate 141 der Fall war, alle Patienten einschließen können, also sowohl diejenigen, die einen frühen Progress erlitten haben, wenn sie aus dem lokal rezidiven Stadium kamen, als auch diejenigen, die eben einen späten Progress bekommen haben. Nichtsdestotrotz haben wir danach nicht stratifiziert. Für uns galt in der Studie einfach nur, dass die Platinvortherapie gegeben sein musste; das war Einschlusskriterium. Wir haben uns eben nicht die Gruppe früh vs. der Gruppe spät angeschaut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Die Fachgesellschaften jetzt: Wie wäre die optimierte Therapie? – Bitte schön, Herr Maschmeyer.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Wir dürfen ja nicht vergessen, dass die Patienten in der Regel nicht nur einmal Platin bekommen haben, sondern im Rahmen der Radiochemotherapie bereits begleitend zur Bestrahlung Platin bekommen haben, und egal, ob man das wöchentliche Protokoll oder das dreiwöchentliche Protokoll nimmt: Es ist die Regel, dass man das nicht bis zum Ende durchziehen kann, weil die Patienten zwischendurch mit der Niere einbrechen und einfach zu krank sind. Das heißt, wir haben an dieser Stelle häufig schon das Problem, Cisplatin protokollgerecht durchzuführen. Wenn man dann auf 30 mg/m<sup>2</sup> heruntergeht, liegt man einfach in einem Bereich, bei dem klar ist, dass die Wirksamkeit nicht vergleichbar ist. Deswegen sollte man das nicht tun.

Wenn die Patienten dann im ersten Rezidiv eine Kombination aus Platin/5-FU und Cetuximab bekommen haben, ist es häufig bei uns auch so – wir sind ein großes Zentrum für Kopf-Hals-Tumoren in Potsdam –, dass wir das EXTREME-Protokoll ebenfalls nur in einem sehr begrenzten Maße durchführen können.

Diejenigen Patienten, die das alles gut hinter sich gebracht haben und dann spät ein Rezidiv bekommen, sind zum einen aus meiner Erfahrung sehr selten. Wenn das so ist, haben sie häufig eine zweite Erkrankung. Das ist dann kein Rezidiv, sondern sie haben aufgrund des fortgesetzten Konsums von Alkohol und Zigaretten irgendwann an einer anderen Stelle im Kopf-Hals-Bereich wieder einen Tumor. Dann machen wir natürlich den Versuch, Platin noch einmal einzusetzen. Aber das ist so selten, dass mir diese Population, ehrlich gesagt, gar

nicht in den Sinn gekommen wäre. Diejenigen Patienten, die so durch sind mit der Radiochemo- und der ersten klassischen Rezidivtherapie, bekommen früh ein Rezidiv, und für sie ist Platin keine Option.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Herr Professor Dietz.

**Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO):** Ich würde gern aus HNO-Sicht noch Folgendes als weiteren Aspekt hineinbringen: Speziell bei den Patienten mit diesen Spätprogressen, wenn sie also hinreichend Platin bekamen, wie eben von Herrn Maschmeyer ausführlich dargestellt, wir also wirklich grenzwertige kumulative Dosen bei den Patienten haben, ist unsere Beobachtung oft, dass aufgrund der Spättox, also Fibrose, Dysphagie und diese Dinge, die einfach für die Patienten massiv belastend sind, viele nicht auf die Idee kommen, noch einmal Cisplatin zu geben, sodass wir insbesondere aus der Betrachtung der hohen Spättox in der Nachsorge heraus extrem froh sind, deutlich bessere Alternativen zu bekommen, die insbesondere, was die Tox angeht, unvergleichlich milder sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ossevorth noch einmal.

**Frau Ossevorth:** Dazu noch eine ganz konkrete Nachfrage: Wie würden Sie die Patienten jetzt aktuell behandeln, auch diejenigen Patienten, die im Grunde genommen unter Cisplatin oder Carboplatin einen relativ späten Progress erleiden? Diese Frage ist meines Erachtens jetzt noch nicht so ganz klar beantwortet, weil ich aus der schriftlichen Stellungnahme eigentlich schon entnommen habe, dass Patienten durchaus mit einer Platin-Re-Therapie noch behandelt werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich denke, da trifft das zu, was wir jetzt zusammengefasst haben. Wir meinen jetzt, dass wir mindestens fünf medikamentöse Optionen für diese Patienten haben. Wir hätten Docetaxel als Zweitlinientherapie – off-label, setzen wir aber ein –, wir hätten Methotrexat als zugelassene Therapie, wir hätten Cetuximab, wir hätten jetzt zusätzlich Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Zudem ist meines Erachtens deutlich geworden, dass es auch eine kleine Gruppe von Patienten geben kann, bei denen man sich traut, noch Platin zu geben. Aber die Re-Therapie ist absolut kein Standard in dieser Situation, weil es zu viele Patienten gibt, die durch die Tox vorher geschädigt sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Noch einmal Herr Professor Maschmeyer.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Wenn ich das noch ergänzen dürfte: Carboplatin ist keine akzeptierte Alternative in der Situation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Maschmeyer. – Weitere Fragen? – Keine. Oh, dann ging das ja flott. – Wer macht die Zusammenfassung? – Herr Weißflog.

**Herr Weißflog (MSD):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender, vielen Dank auch für die sehr konstruktive Diskussion heute. Meines Erachtens ist nochmals deutlich geworden, dass die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab im Vergleich zu den bisher in der klinischen Praxis in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eine wirksamere und im Allgemeinen auch gut verträgliche Therapieoption darstellt.

Ein Punkt vielleicht noch zum Wettbewerberprodukt. Ich will, weil Sie nach dem Stellenwert fragten, nur noch einmal unterstreichen, dass wir uns hier in dieser Nutzenbewertung in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie direkt mit der vom G-BA vorgegebenen zVT verglichen haben; das wollte ich nur noch mal festhalten. Diese Daten sollten vielleicht auch im Mittelpunkt der heutigen Diskussion stehen, und dies mit dem erheblichen Überlebensvorteil, den wir da gezeigt haben.

Zum Thema TPC wollte ich nur noch zusammenfassen: Uns war es wirklich ganz wichtig, die Rationale zu verstehen und zu zeigen, warum eine Therapieoption für Kopf-Hals-Tumore off-label angewandt wurde, und dies so auch in der Subpopulation abzubilden. Das heißt konkret, dass der TPC-Survey aus unserer Sicht ein geeignetes Werkzeug in Versorgungssituationen mit Off-label-Therapiealternativen darstellt, um für die frühe Nutzenbewertung eben eine ethische und pragmatische Umsetzung der zVT im Rahmen von internationalen klinischen Studien zu gewährleisten.

Im Ergebnis zeigt sich – das kam heute mehrfach zur Sprache –, dass im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard unter Pembrolizumab das Sterberisiko erheblich, nämlich um 46 Prozent, gesenkt wird. Die Überlebenszeit der Patienten liegt im Median bei 11,6 Monaten vs. 7,9 bei der Standardtherapie. Ich denke, das rechtfertigt für Pembrolizumab bei der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Weißflog. Nur, damit da kein Missverständnis aufkommt: Wir sind selbstverständlich sicher, dass Sie die vom G-BA 2014 beratene zVT umgesetzt haben; darüber brauchen wir gar nicht zu diskutieren. Dass sich gegenüber dieser zVT auch Effekte zeigen, über deren Ausmaß man selbstverständlich, was die Quantifizierung angeht, streiten kann, ist auch ganz klar.

Möglicherweise ist halt nur in der Zwischenzeit eine Veränderung im Therapiestandard eingetreten; deshalb haben wir uns damit beschäftigt. Das bedeutet aber nicht, dass – und das ist ja auch in der Dossierbewertung entsprechend geschehen - jetzt in irgendeiner Form hier infrage gestellt wird, dass der in Rede stehende Wirkstoff gegenüber der zVT eben Effekte zeigt, die – ich drücke mich jetzt zurückhaltend aus – eine positive Grundrichtung ausweisen. Es stellen sich halt nur folgende Fragen: Ist die alte zVT noch die geeignete, oder ist sie es nicht? Wie muss das jetzt weiter betrachtet werden? – Ich merke das nur an, damit das, was Sie da so locker mit einem Satzchen in Hinausgehen noch gesagt haben, nicht so nackig im Protokoll stehen bleibt.

Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das jetzt selbstverständlich zu beraten und zu wägen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:38 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1 Evidenzsynopse 2014**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach  
§ 35a SGB V**

**Vorgang: 2014-B-055 Pembrolizumab**

Stand:           September 2014

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (Pembrolizumab): .....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	2
Systematische Recherche: .....	6
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	4
Cochrane Reviews .....	4
Systematische Reviews .....	5
Leitlinien .....	9
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	11
Literatur: .....	12

## Indikation für die Recherche bei 2014-B-055 (Pembrolizumab):

„Pembrolizumab ist angezeigt zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithel-Karzinoms der Kopf-Hals-Region nach Fortschreiten der Erkrankung unter Platin-basierter Therapie, oder bei Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation einer Platin-basierten Therapie“

## Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.: „Übersicht zVT, Tabelle II.  
Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA**

**Pembrolizumab (MK-3475)**

**zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithel-Karzinoms der Kopf-Hals-Region nach Fortschreiten der Erkrankung unter Platin-basierter Therapie, oder bei Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation einer Platin-basierten Therapie**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Operation (in Kombination mit Chemotherapie)  
Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe „systematische Literaturrecherche“*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab (MK-3475)	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.
Cetuximab L01XC06 Erbix®	Erbix ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung,</li> <li>• in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung.</li> </ul>
Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat medac	Karzinome im Kopf-Hals-Bereich zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven
Cisplatin L01XA01 z.B. Cisplatin medac	<p>Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren</li> <li>• bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung</li> </ul> <p><u>Abschnitt 4.2: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches</u></p> <p><i>Bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung</i></p> <p>In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und eventuell vorhandenen Komorbiditäten wird Cisplatin als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationschemotherapie (Cisplatin/5-Fluorouracil) angewendet.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Carboplatin L01XA02 Carboplatin onkovis	Carboplatin onkovis Infusionslösung ist allein oder in Kombination mit anderen anti-neoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt: [...]  – Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches.
Docetaxel L01CD02 z.B. Docetaxel Teva	Docetaxel Teva ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich angezeigt.
Bleomycin L01DC01 z.B. Bleomycin- Teva	Bleomycin wird fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder einer Strahlentherapie verabreicht.  Bleomycin ist indiziert für die Behandlung von:  – Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals, [...]

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Plattenepithelkarzinom, Kopf-/ Halskarzinom**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **28.07.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **259** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Es wurden **3** Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

### Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EGFR	Anti-epidermal growth factor receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Lokal fortgeschritten
MABs	Monoklonale Antikörper
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RM	rezidivierend/metastasierend
TKIs	Tyrosin Kinase Inhibitoren
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

### **IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse**

Es wurden keine relevante IQWiG Berichte oder G-BA Beschlüsse im Anwendungsgebiet ermittelt.

### **Cochrane Reviews**

Es konnte kein Cochrane Review im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

## Systematische Reviews

<p><b>Zhang, 2012</b></p> <p><b>Anti-epidermal growth factor receptor therapy for advanced head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Untersuchung, ob eine anti-EGFR Therapie einen größeren Nutzen und weniger Nebenwirkungen hat als eine konventionelle Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HNSCC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit lokal fortgeschrittenem (LA) oder rezidivierendem/metastasierendem (RM) Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) (Studien zu Nasopharynx und Ösophagus wurden ausgeschlossen)</p> <p>Intervention: <i>EGFR-Therapie</i> (allein oder in Kombination mit herkömmlicher Chemotherapie) mit MABs (Cetuximab, Nimotuzumab, Zalutumumab) oder TKIs (Gefitinib, Lapatinib)</p> <p>Komparator: nicht anti-EGFR Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie, Chemoradiotherapie, Best supportive Care)</p> <p>Endpunkte: overall response rate (ORR), overall survival (OS), progression free survival (PFS), grade 3-4 adverse effects</p> <p>Suchzeitraum: 1993-2011 (Medline, EMBASE)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n=2.396), davon 5 zu rezidivierendem/metastasierendem Karzinom (RM) (n=1.601)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: es wurden multinationale Phase II-III-Studien eingeschlossen, die Qualität der Studien wurde mittels Jadad-Score bewertet und lag zwischen 2 und 5 (für die RM-Studien zwischen 3 und 5). Für 2 Studien lag nur ein Abstract vor, weshalb hier keine genaue Jadad-Bewertung angegeben werden konnte; die Autoren vergaben für diese Studien den Wert <math>\geq 4</math>.</p> <p>Je nach Analyse lag eine deutliche Heterogenität des Studienpools (um 60%) vor. Es wurden Sensitivitätsanalysen zum Einfluss einzelner Studien auf die Heterogenität des Studienpools durchgeführt.</p> <p>Für einige Subgruppenanalysen konnten nur wenige (2-3) Studien herangezogen werden.</p>
---	--

### 3. Ergebnisdarstellung

**ORR** Ten trials from eight reports provided data on ORR. The ORR was 36.7% (398/1,083) for the anti-EGFR therapy group and 33.0% (271/822) for the control group, with a statistically significant difference that favored the anti-EGFR therapy arm (RR 1.36, 95% CI 1.12–1.67,  $p=0.002$ ). There was significant heterogeneity among these trials ( $p=0.005$ ,  $I^2=61.5\%$ ). Sensitivity analysis showed that no single trial was responsible for the high heterogeneity.

**OS** Ten trials from eight reports were evaluable for OS. There were 1,217 patients in the anti-EGFR therapy group and 956 in the control group. No significant difference was found in OS between the two groups (HR 0.88, 95% CI 0.74–1.03,  $p=0.117$ ). The heterogeneity among these trials was significant ( $p=0.013$ ,  $I^2=57.2\%$ ). Sensitivity analysis indicated that no single trial could explain the heterogeneity.

**PFS** Seven trials from six reports had data on PFS. There were 764 patients in the anti-EGFR therapy group and 663 in the control group. A significance difference was found between those that favored the anti-EGFR therapy group (HR 0.63, 95% CI 0.55–0.71,  $p=0.000$ ). Unlike ORR and OS, there was no heterogeneity among these trials ( $p=0.464$ ,  $I^2=0.0\%$ ).

**Subgroup analysis** We divided trials into subgroups based on stage of cancer, anti-EGFR drug type, or phase of trials. The results showed that no single factor could eliminate the heterogeneity completely. However, the former two factors were more associated with the heterogeneity than the latter.

Anti-EGFR therapy could improve ORR and prolong PFS in both patients with LA HNSCC and those with RM HNSCC, but **could only prolong OS in patients with LA HNSCC** (HR 0.72, 95% CI 0.59–0.88,  $p=0.002$ ) and **failed for RM stage (HR 0.97, 95% CI 0.81–1.17,  $p=0.762$ ,  $I^2=61,8\%$ )**. Mabs improved ORR, OS, and PFS, but TKIs failed to improve any of these. We then divided trials for LA or RM HNSCC respectively into two subgroups based on anti-EGFR drug type (Mabs and TKIs) and found that **Mabs could improve all efficacy variables (ORR, OS, PFS) in patients with either LA or RM HNSCC; however, neither subgroup benefited at all from TKIs.**

**Safety analysis** Seven reports had data on adverse effects associated with anti-EGFR therapy. We selected several common adverse effects to evaluate, including rash, fatigue/asthenia, nausea, diarrhea, vomiting, anorexia, anemia, pneumonia, and

neutropenia. The results showed that rash (RR 14.34, 95% CI 5.02–41.02, p=0.000), diarrhea (RR 2.36, 95% CI 1.15–4.87, p=0.02) and anorexia (RR 2.49, 95% CI 1.11–5.56, p=0.027) were significantly associated with anti-EGFR therapy.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In summary, our meta-analysis showed that anti-EGFR Mabs could prolong OS and PFS and result in better ORR in patients with either LA or RM HNSCC. However, anti-EGFR TKIs seem not to be effective. For adverse effects, rash is highly associated with anti-EGFR therapy while diarrhea and anorexia are also associated, but not as strongly.

We recommend anti-EGFR Mabs be used as a first or second line treatment for advanced HNSCC, both at the LA and RM stage. During treatment, skin reactions, such as rash, and some gastrointestinal reactions, such as diarrhea and anorexia, should be well monitored.

#### 5. Hinweise durch FB Med:

Bei 3 der 5 Phase III-Studien zu RM-HNSCC wurde die EGFR-Monotherapie gegen eine platinbasierte Chemotherapie+Cetuximab bzw. +Gefitinib verglichen. Die beiden verbleibenden Studien sind Stewart et al. (2009) und Machiels et al. (2011) die bereits die Grundlage der Empfehlung der Leitlinie von Winqvist 2011 (s.u.) darstellen.

-----

Die hier ausgewerteten Phase III- Studien zum Vergleich platinbasierte Chemotherapie+Cetuximab oder Gefitinib vs. Monotherapie mit diesen Wirkstoffen bei Patienten im Anwendungsgebiet finden sich ebenso in den Übersichtsarbeiten von:

**Reeves et al. (2011):** hier wurden ergänzend Phase I-II-Studien zu Patienten nach Therapieversagen unter platinbasierter Therapie ausgewertet. Da dieser Studientyp i.d.R. nicht für zVT-Synopsen berücksichtigt wird und da die Autoren zudem den Schwerpunkt auf den Endpunkt Response Rate gelegt haben, wird dieser Review im Folgenden nicht separat ausgewertet.

**Petrelli (2011):** unter Hinzunahme einer weiteren Phase III-Studie im Anwendungsgebiet (Vermorken 2010) kommen die Autoren zu vergleichbaren Ergebnissen wie Zhang et al. zum Endpunkt OS (HR 0,95; 95%KI 0,82-1,09; p=0,45; I<sup>2</sup>=53% im Random Effects Modell). Die Ergebnisse waren dagegen **signifikant, wenn nur Studien Studien zu MABs gepoolt wurden (HR 0,83; 95%KI 0,73-0,94; p=0,004; I<sup>2</sup>=0% im Fixed Effect Modell).**

	<p>Die Autoren führten darüber hinaus Auswertungen zu <b>Nebenwirkungen der Therapie</b> durch und stellten fest, dass unter Hinzunahme der anti-EGFR-Therapie die Nebenwirkungen der Chemotherapie verschlechtert wurden bzgl. <b>Hautausschlag (RR 9,31; 95%KI 4,13-20,97; p&lt;0,00001; I<sup>2</sup>=61%), Durchfall (RR 2,31; 95%KI 1,51-3,55; p=0,0001; I<sup>2</sup>=57%) und Magnesiummangelsyndrom (RR 3,56; 95%KI 1,50-8,45; p=0,004; I<sup>2</sup>=55%). Die hämatologische Toxizität war dagegen nicht erhöht (Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie).</b></p>
--	---

## Leitlinien

<p><b>Winqvist, 2011</b></p> <p><b>Cancer Care Ontario/ Action Cancer Ontario</b></p> <p>Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Suchzeitraum Februar 2009 - Februar 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• systematische Recherche in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library</li> <li>• transparente Ergebnisdarstellung</li> <li>• die Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft</li> </ul> <p>Die Literatur wurde von 2 Mitgliedern der LL-Gruppe und von 2 Methodikern ausgewählt.</p> <p>Es werden keine LoE oder GoR angegeben.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Die Methodik dieser Leitlinie kann als äquivalent zur Stufe S2e der AMWF eingestuft werden.</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>Empfehlung</b></p> <p>Zalutumumab appears to be of benefit in patients with recurrent and/or metastatic HNSCC who are unsuitable for cisplatin-based chemotherapy or who have had disease progression despite treatment with cisplatin-based chemotherapy. (keine LoE, kein GoR)</p> <p>o In Machiels et al (2010, 2011), PFS was shown to be significantly better in patients treated with zalutumumab than those on best supportive care (BSC) (HR, 0.63; 95% CI, 0.47 to 0.84; p=0.001). The improvement seen in OS (6.7 months versus 5.2 months) was not statistically significant (p=0.062). Zalutumumab was given in escalating doses until the patient developed a rash.</p> <p>o In patients with recurrent and/or metastatic HNSCC with progressive disease who are unsuitable for platinum-based chemotherapy, gefitinib at doses of 250mg daily (/d) or 500mg/d did not increase median OS (HR, 1.22; 96% CI, 0.95 to 1.57; p=0.12 for 250 mg/day [d] vs. methotrexate and HR, 1.12; 95% CI, 0.87 to 1.43; p=0.39 for 500 mg/d vs. methotrexate) or objective response rate (2.7% for 250 mg/d and 7.6% for 500 mg/d vs. 3.9% for methotrexate; p&gt;0.05) compared to weekly methotrexate (Stewart, 2009). Gefitinib was associated with an increased incidence of tumour hemorrhage as compared with weekly methotrexate (8.9% for 250mg/d and 11.4% for 500 mg/d vs. 1.9% for methotrexate).</p>

	<p>Evidenztyp:</p> <p>Machiels et al (2010, 2011): randomisierte open label Phase III Studien</p> <p>Stewart et al. (2009): Phase III Studie (dreiarmlig; Gefitinib 250mg vs. 500mg einmal täglich oral vs. Methotrexat 40mg/m<sup>2</sup> intravenös)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Machiels et al. (2010): Zalutumumab versus best supportive care, in patients with noncurable squamous cell carcinoma (SCCHN) of the head and neck who have failed standard platinum-based chemotherapy (ZALUTE).</li> <li>– Machiels et al. (2011): 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.</li> <li>– Stichprobenumfang: Machiels et al (2010): n=191, Machiels et al (2011): n=95</li> <li>– Stewart et al. (2009): Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected].</li> <li>– Stichprobenumfang: Stewart et al. (2009): n=486</li> <li>– Fragestellung: Vorbehandelte oder für eine Platintherapie ungeeignete Patienten</li> </ul>
--	--

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 28.07.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Neoplasms, Squamous Cell] explode all trees
4	#1 or #2 or #3
5	drug:ti,ab,kw or drug therap*:ti,ab,kw or therap*:ti,ab,kw or "treat":ti,ab,kw or "treatment":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6	#4 and #5
7	#6 Publication Year from 2009 to 2014

Esophageal [Facial](#) Mouth [Gingival](#) [Leukoplakia](#), [Lip](#) Palatal , [Salivary Gland](#), Tongue

Cochrane Reviews (31) Other Reviews (122) Trials (723) Methods Studies (0) Technology Assessments (26) Economic Evaluations (30) Cochrane Groups (0)

--> importiert: 31 Cochrane Reviews, 107 Other Reviews, 23 Technology Assessments

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 28.07.2014

#	Suchfrage
1	"head and neck neoplasms/drug therapy"
2	"Carcinoma, Squamous Cell/drug therapy"
3	"Neoplasms, Squamous Cell/ drug therapy"
4	((#1) OR #2) OR #3
5	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
6	#4 AND #5
7	(#6) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
8	(#6) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
9	#7 OR #8
10	(#9) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/01/28"[PDAT])
11	#10 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 73 von 77 Treffer

## Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.07.2014

#	Suchfrage
1	"head and neck neoplasms/drug therapy"
2	"Carcinoma, Squamous Cell/drug therapy"
3	"Neoplasms, Squamous Cell/ drug therapy"
4	((#1) OR #2) OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
6	(#5) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/01/28"[PDAT])

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 7 von 7 Treffer

### Literatur:

**Petrelli F, Barni S.** Anti-EGFR-targeting agents in recurrent or metastatic head and neck carcinoma: a meta-analysis. *Head Neck* 2012; 34 (11): 1657-64.

**Winquist E, Cripps C, Agbassi C, Messersmith H, Head and Neck Cancer Disease Site Group.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted therapy in stage III and IV head and neck cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO) 2011; -(Evidence -Based Series No.: 5-12 Version 2).

**Zhang S, Chen J, Jiang H, Ma H, Yang B.** Anti-epidermal growth factor receptor therapy for advanced head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68 (5): 561-9.

## **2.2 Evidenzsynopse 2018**

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2018-D-396 (Pembrolizumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 30. Oktober 2018

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	7
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	27
Referenzen .....	29

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
CCRT	Concurrent chemoradiotherapy
dCRT	definitive chemoradiotherapy
DFS	Disease Free Survival
dsg	Disease Site Group
EBS	evidence-based series
EGFR	Epidermal growth factor receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GE	gastroesophageal
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GURU	Guideline Resource Unit
HNSCC	squamous cell carcinoma of the head and neck
HR	Hazard Ratio
ICT	Induction chemotherapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
KI	Konfidenzintervall
lascchn	locally advanced non metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck
LoE	Level of Evidence
LRR	Locoregional recurrence
mach-nc	Chemotherapy in Head and Neck Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa scale
NPC	Nasopharyngeal cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
OSCC	squamous cell carcinomas of the oral cavity
pebc	Pharmacy Examining Board of Canada
PFS	Progression Free Survival
PS	Performance Status
QoL	Quality of Life
RMNPSCC	Recurrent and metastatic disease treatment
RR	Relatives Risiko
SCC	squamous cell carcinoma
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTCC	Treatment of Head and Neck Tumors
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Indikation für die Synopse: Zweitlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.10.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1270 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2017 [3].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. November 2017 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom, Kopf-Hals-Bereich)

#### **Anwendungsgebiet**

Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN)

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Operation; bei medikamentöser Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung).

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

##### a) Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Methotrexat: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

##### b) Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

### **3.2 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

### **3.3 Systematische Reviews**

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

## 3.4 Leitlinien

---

### Alberta Health Services (AHS), 2014 [2].

Oral cavity cancer

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

1. What diagnostic and baseline investigations are recommended for patients with suspected or confirmed oral cavity cancer?
2. What are the recommended treatment options for early-stage oral cavity cancer (T1–2, N0)?
3. What are the recommended treatment options for advanced-stage oral cavity cancer (T3, N0; T4a, Any N; T1–3, N1–3; T4b, any N or unresectable nodal disease or unfit for surgery)?
4. What is the recommended follow-up after treatment for oral cavity cancer?

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Head and Neck Tumour Team. Members of the Alberta Provincial Head and Neck Tumour Team include medical oncologists, radiation oncologists, surgical oncologists, head and neck reconstructive surgeons, nurses, pathologists, pharmacists, dentists, dietitians, and other allied health professionals. Evidence was selected and reviewed by a working group comprised of members from the Alberta Provincial Head and Neck Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Utilization Resource Unit. A detailed description of the methodology followed during the guideline development process can be found in the Guideline Utilization Resource Unit Handbook.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and the Cochrane Database of Systematic Reviews were searched to May 6, 2013 for literature on the treatment of oral cavity cancer.

##### LoE/GoR

- Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations Guideline Resource Unit (GURU) does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating their recommendations including: Description of all known benefits and possible harms, Evidence summary quality/quantity/consistency of discussion, Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation

#### Recommendations

##### 3a. Treatment options for advanced-stage oral cavity cancer (T3, N0; T1–3, N1–3; T4a, Any N).

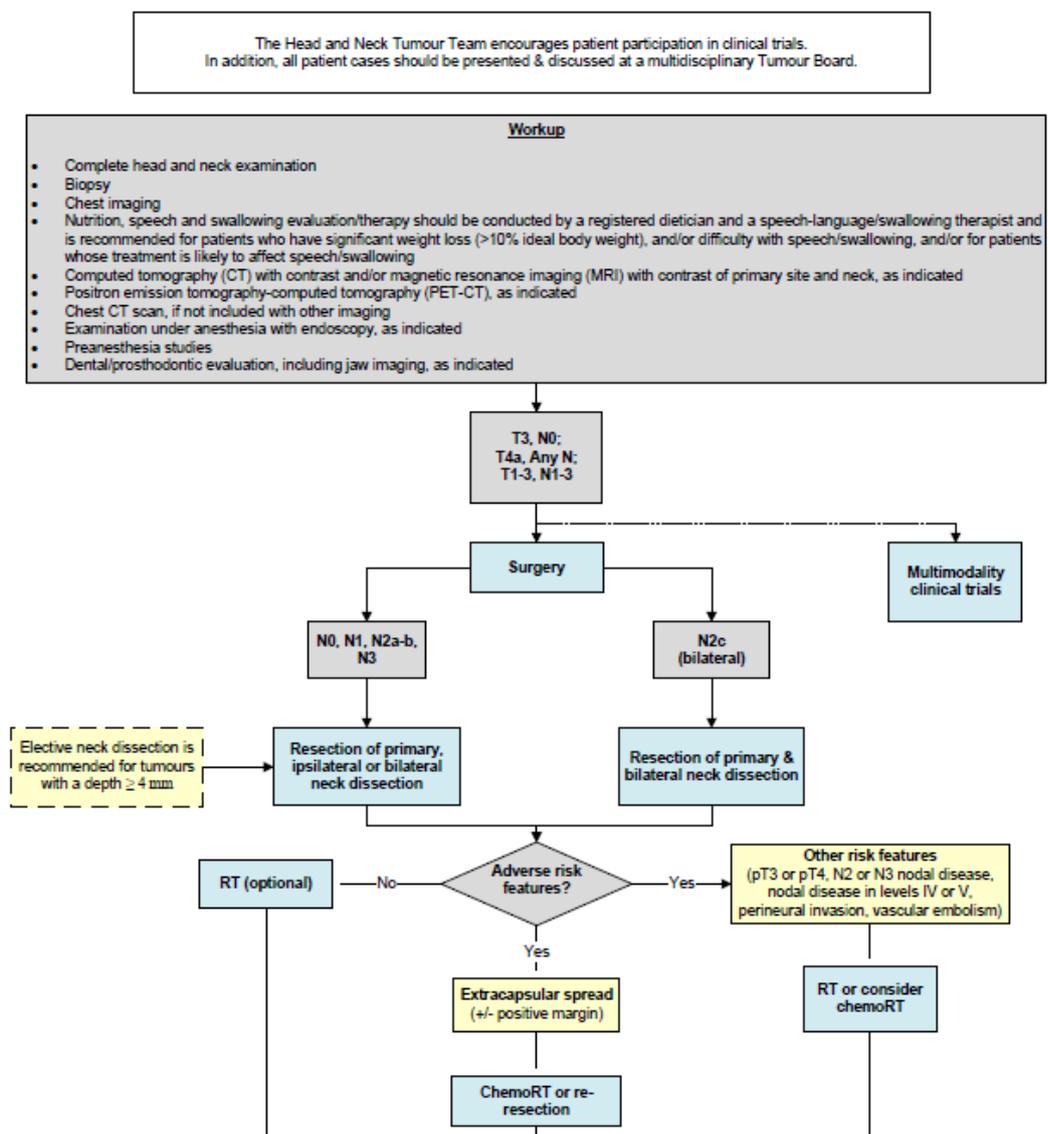
- Inclusion of patients in multimodality clinical trials is recommended. In lieu of a clinical trial, patients should undergo surgery. Patients with N2c neck disease should undergo primary tumour resection and bilateral ND, while all other patients (N0, N1, N2a–b and N3) should undergo primary tumour resection. Ipsilateral or bilateral dissection may be indicated for

some patients, especially if the depth of invasion is  $\geq 4$  mm; the decision should be based on clinical judgment and discussion at the multidisciplinary Tumour Board.

- If a patient has the following adverse risk features, treatment after resection includes:
  - Extracapsular spread +/- positive margin: chemoRT or re-resection
  - pT3 or pT4, and/or N2 or N3 nodal disease, and/or nodal disease in levels IV or V, and/or perineural invasion, and/or vascular embolism: RT alone; chemoRT may be considered, the decision should be based on clinical judgment and discussion at the multidisciplinary Tumour Board

If a patient has none of the above adverse risk features RT is considered optional before proceeding with follow-up and surveillance.

### Advanced-Stage Oral Cavity Cancer (T3, N0; T4a, Any N; T1-3, N1-3)

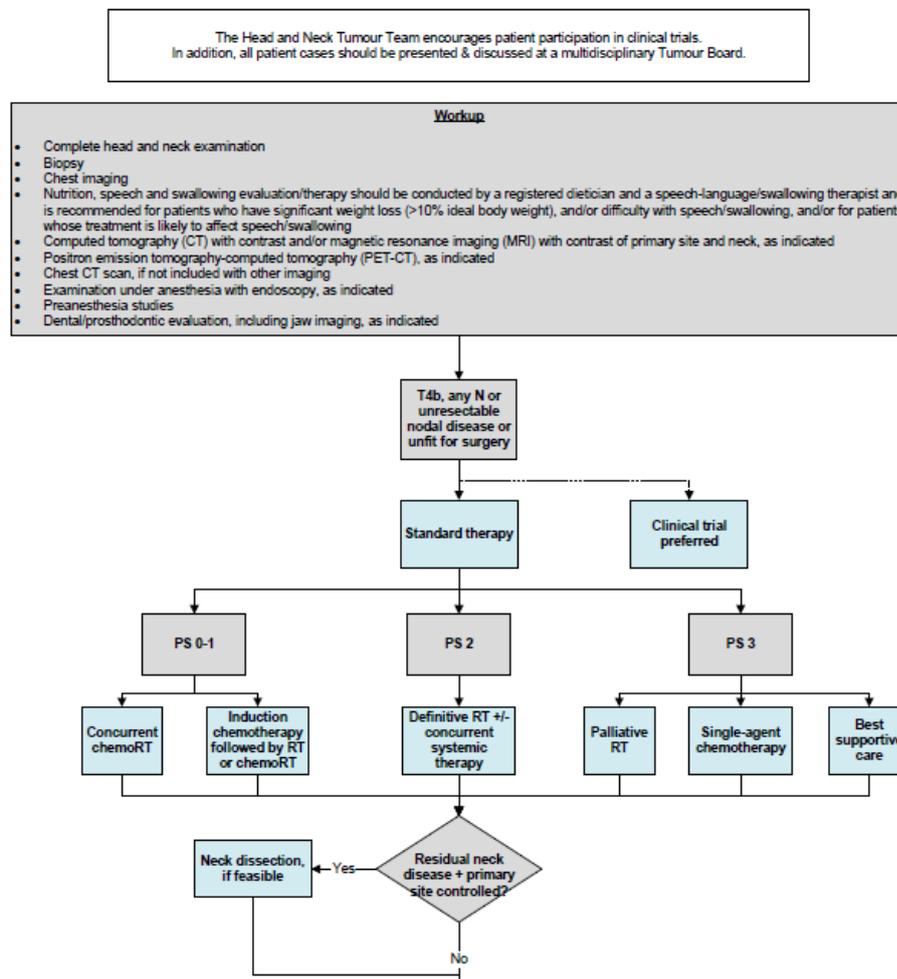


**3b. Treatment options for very advanced-stage oral cavity cancer (T4b, Any N or unresectable nodal disease or unfit for surgery):**

- Patient participation in clinical trials is recommended. In lieu of a clinical trial, patients should undergo therapy dependent on their Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS).
  - PS 0–1 patients should undergo both concurrent systemic therapy and RT or induction chemotherapy followed by RT or chemoRT. Induction chemotherapy should only be done in a tertiary setting due to toxicity concerns.
  - PS 2 patients should undergo RT with or without concurrent systemic therapy dependent on their treatment goals.
  - PS 3 patients have the option of undergoing palliative RT, single-agent chemotherapy or opt for best supportive care.

In the instance of residual neck disease and if feasible, conduct ND if the primary tumour site is controlled following the above treatments. For oral cavity cancers, the risk of regional metastases and the need for adjuvant elective ND increases as thickness of the lesion increases.

**Very Advanced-Stage Oral Cavity Cancer (T4b, any N or unresectable nodal disease or unfit for surgery)**



5. Follow-up and surveillance. The following schedule should be taken into account to manage complications related to treatment, to detect disease recurrence and/or the development of new disease:

- Head and neck examination (note that the ranges are based on risk of relapse, second primaries, treatment sequelae, and toxicities):
  - Year 1, every 1 to 3 months
  - Year 2, every 2 to 6 months
  - Year 3–5, every 4 to 8 months
  - After 5 years, annually, as clinically indicated
- Annual thyroid-stimulating hormone (TSH) screening up to 5 years only for those patients that receive post-operative RT to the neck
- Speech/swallowing assessment at 6 and 12 months post-RT; additional assessment and rehabilitation, as clinically indicated by a speech-language/swallowing therapist
- Hearing evaluation and rehabilitation, as clinically indicated
- Follow-up with a registered dietitian to evaluate nutritional status and until the patient achieves a nutritionally stable baseline
- Routine hospital-based dental follow-up/rehabilitation and evaluation up to 3 years, specifically:
  - Half-way through treatment
  - At the end of treatment
  - 6 weeks post treatment
  - 2–3 months post treatment
  - 6 months post treatment
  - 12 months post treatment
  - Yearly for the next 2 years
- Physiotherapy is indicated for all patients

---

**Alberta Health Services (AHS), 2013 [1].**

Nasopharyngeal cancer treatment

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

- What diagnostic and baseline investigations are recommended for patients with suspected or confirmed NPC?
- What are the recommended treatment options for NPC?
- What is the recommended follow-up after treatment for NPC?

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Head and Neck Tumour Team. Members of the Alberta Provincial Head and Neck Tumour Team include medical oncologists, radiation oncologists, surgical oncologists, head and neck reconstructive surgeons,

nurses, pathologists, pharmacists, dentists, dietitians, and other allied health professionals. Evidence was selected and reviewed by a working group comprised of members from the Alberta Provincial Head and Neck Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Utilization Resource Unit. A detailed description of the methodology followed during the guideline development process can be found in the Guideline Utilization Resource Unit Handbook.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and Cochrane Database of Systematic Reviews were searched from 2000 to April 5, 2013 for literature on the treatment of NPC.
- The National Guidelines Clearinghouse and SAGE Directory of Cancer Guidelines were also searched from 2008 to April 5, 2013 for guidelines on nasopharyngeal cancer.

#### LoE/GoR

- Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations Guideline Resource Unit (GURU) does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating their recommendations including: Description of all known benefits and possible harms, Evidence summary quality/quantity/consistency of discussion, Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation

#### **Recommendations**

- Advanced-Stage (T1, N1–3, T2–4, Any N, M0 and Any T, N, M1): Concurrent chemoradiotherapy (chemoRT) with cisplatin is recommended. Adjuvant chemotherapy using platinum (cisplatin or carboplatin)/5-fluoruracil (5-FU) can be considered following primary treatment. The choice of chemotherapy should be individualized based on patient characteristics (performance status and goals of therapy). Where there is clinical evidence of residual disease in the neck, neck dissection is recommended, if feasible (see figure 1 below).
- Distant metastatic disease (Any T, Any N, M1): All treatment of patients with distant metastatic disease is palliative in nature. If available, patients should consider participating in a clinical trial. Palliative RT can be considered in select cases. In patients with good performance status, palliative chemotherapy may be considered. Referral to palliative care services can be offered to patients (see figure 1 below).

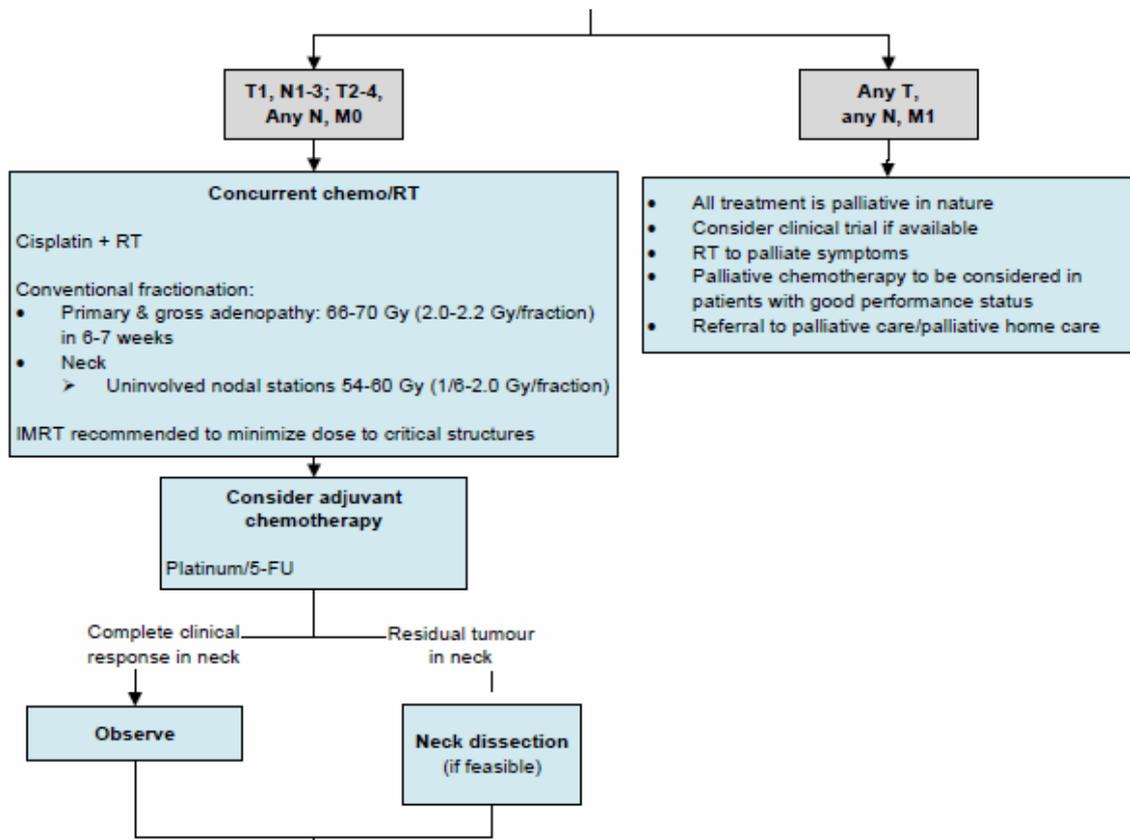


Figure 1: Treatment algorithm for advanced/metastatic disease

Recurrent or persistent disease:

- Restaging should be done to assess local, regional and distant disease. Biopsy of recurrent lesion(s) is recommended, as clinically indicated. Treatment should be individualized based on patient performance status and extent of disease (see figure 2 below).
- Treatment options include:
  - Salvage nasopharyngectomy, or
  - Re-irradiation with brachytherapy, and/or
  - Stereotactic guided treatments

The Head and Neck Tumour Team encourages patient participation in clinical trials.  
In addition, all patient cases should be presented & discussed at a multidisciplinary Tumour Board.

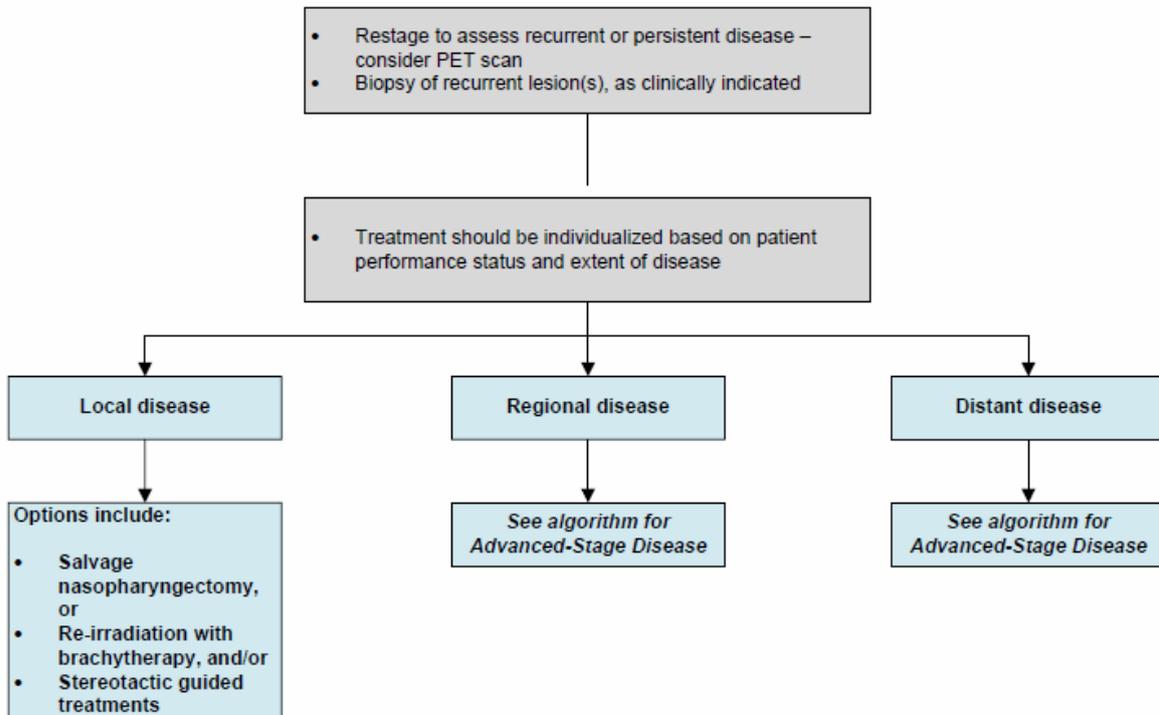


Figure 2: Treatment algorithm for recurrent/persistent disease

---

## Cancer Care Ontario (CCO), 2015 [9].

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

What are the benefits associated with the use of anti-epidermal growth factor receptor (anti-EGFR) therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC)?

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

The evidence-based series (EBS) guidelines developed by the CCO PEBC use the methods of the Practice Guidelines Development Cycle (5). For this project, the core methodology used to develop the evidentiary base was the systematic review. Evidence was selected and reviewed by two members of the PEBC Head and Neck Cancer Disease Site Group (DSG) and two methodologists.

The systematic review is an update. The body of evidence in this review is primarily comprised of mature RCT data.

The PEBC is supported by the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. All work produced by the PEBC is editorially independent from the Ministry.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2011

#### LoE/GoR

- Evidenzklassifizierung und Empfehlungsgraduierung mit verschiedenen Systemen (in Evidenztabelle dargestellt)

#### Sonstige methodische Hinweise

- These recommendations apply to adult patients with locally advanced (nonmetastatic (stage III or IV) or recurrent/metastatic HNSCC.

### **Recommendations**

#### (...) 3. Previously Treated or Unsuitable for Platinum-based Chemotherapy

- Zalutumumab appears to be of benefit in patients with recurrent and/or metastatic HNSCC who are unsuitable for cisplatin-based chemotherapy or who have had disease progression despite treatment with cisplatin-based chemotherapy.
  - In Machiel et al (8, 9), PFS was shown to be significantly better in patient treated with zalutumumab than those on best supportive care (BSC) (HR, 0.63; 95% CI, 0.47 to 0.84; p=0.001). The improvement seen in OS (6.7 months versus 5.2 months) was not statistically significant (p=0.062). Zalutumumab was given in escalating doses until the patient developed a rash.
  - In patients with recurrent and/or metastatic HNSCC with progressive disease who are unsuitable for platinum-based chemotherapy, gefitinib at doses of 250mg daily (/d) or 500mg/d did not increase median OS (HR, 1.22; 96% CI, 0.95 to 1.57; p=0.12 for 250 mg/day [d] vs. methotrexate and HR, 1.12; 95% CI, 0.87 to 1.43; p=0.39 for 500 mg/d vs. methotrexate) or objective response rate (2.7% for 250 mg/d and 7.6% for 500 mg/d vs. 3.9% for methotrexate; p>0.05) compared to weekly methotrexate (10). Gefitinib was associated with an increased incidence of tumour hemorrhage as compared with weekly methotrexate (8.9% for 250mg/d and 11.4% for 500 mg/d vs. 1.9% for methotrexate).

---

#### **Iglesias Docampo LC et al., 2018 [6].**

SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017)

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Recommendations for the treatment of head and neck cancer

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

Methodology SEOM guidelines have been developed with the consensus of ten oncologists from the Spanish Group for the Treatment of Head and Neck Tumors (TTCC) and SEOM. To assign a level and quality of evidence and a grade of recommendation to the different statements of this treatment guideline, the Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading System for Ranking Recommendations in Clinical Guidelines was used. The final text has been reviewed and approved by all authors.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE/GoR

**Table 1** Strength of recommendation and quality of evidence score

Category, grade	Definition
<b>Strength of recommendation</b>	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use
<b>Quality of evidence</b>	
I	Evidence from $\geq 1$ properly randomized, controlled trial
II	Evidence from $\geq 1$ well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case controlled analytic studies (preferably from $> 1$ centre); from multiple time series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

**Recommendations**

(...) 2. Patients who have received chemotherapy for locoregional disease

- Patients with progressive disease more than 6 months after locoregional treatment can be treated like chemotherapy-naive patients.
- Patients with progressive disease within 6 months after last cisplatin dose should not receive cisplatin or carboplatin. ERBITAX combination or second-line therapy should be considered.

Second-line treatment

- Immunotherapy with nivolumab [19] (Level of evidence I, A or pembrolizumab [20, 21] (Level II, B) has become the standard of care. PD-L1 positive tumours seem to benefit the most.
- If it is not possible to use immunotherapy, considering using agents such as taxanes, methotrexate, cetuximab or gemcitabine. If bad PS, only support treatment should be considered.
- All patients should be recommended including in clinical trials if available.

---

**Grégoire V et al., 2014 [5].**

*Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*

Oral cavity cancer: diagnosis, treatment and follow-up

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This first part of the guideline provides recommendations based on current scientific evidence for the staging, treatment, follow-up and supportive care of patients with oral cavity squamous cell cancer.



## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

The present guideline was developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. Several steps were followed to elaborate this guideline. Firstly, clinical questions were developed and the inclusion and exclusion criteria were defined in collaboration with members of the Guideline Development Group. Secondly, a literature review was conducted (including a search for recent, high-quality guidelines). Thirdly, on the basis of the results of the literature review, recommendations were formulated and graded according to the GRADE approach.

### LoE/GoR

Table 2 – A summary of the GRADE approach to grading the quality of evidence for each outcome

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)

Source: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311-6.

Table 3 – Levels of evidence according to the GRADE system

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect	RCTs with very important limitations or observational studies or case series
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect	

Source: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

Table 4 – Downgrading the quality rating of evidence using GRADE

Quality element	Reasons for downgrading
Limitations	For each study reporting the selected outcome, possible risk of bias introduced by lack of allocation concealment, lack of blinding, lack of intention-to-treat analysis, loss of follow-up and selective outcome reporting were assessed. Additionally, other limitations such as stopping early for benefit and use of unvalidated outcome measures were taken into consideration. Level of evidence was downgraded if studies were of sufficiently poor quality. Downgrading was omitted if studies with low risk of bias were available that lead to similar conclusions as the studies with a high risk of bias.
Inconsistency	Downgrading the level of evidence for inconsistency of results was considered in the following situations: point estimates vary widely across studies, confidence intervals show minimal or no overlap, the statistical test for heterogeneity shows a low p-value or the $I^2$ is large. If large variability in magnitude of effect remained unexplained, the quality of evidence was rated down.
Indirectness	Quality rating was downgraded for indirectness in case the trial population or the applied intervention differed significantly from the population or intervention of interest. Also, the use of surrogate outcomes could lead to downgrading. A third reason for downgrading for indirectness occurred when the studied interventions were not tested in a head-to-head comparison.
Imprecision	Evaluation of the imprecision of results was primarily based on examination of the 95%CI. Quality was rated down if clinical action would differ if the upper versus the lower boundary of the 95%CI represented the truth. In general, 95%CIs around relative effects were used for evaluation, except when the event rate was low in spite of a large sample size. To examine the 95%CIs, the clinical decision threshold (CDT) was defined. When the 95%CI crossed this clinical decision threshold, the quality level was rated down. A relative risk reduction (RRR) of 25% was defined as CDT by default and adapted if deemed appropriate e.g. in case of a low risk intervention. Even if 95%CIs appeared robust, level of evidence could be rated down because of fragility. To judge fragility of results, it is suggested to calculate the number of patients needed for an adequately powered (imaginary) single trial, also called the optimal information size (OIS). If the total number of patients included in a systematic review was less than the calculated OIS, rating down for imprecision was considered. For calculations, a RRR of 25% was used, unless otherwise stated. When the OIS could not be calculated, a minimum of 300 events for binary outcomes and a minimum of 400 participants for continuous outcomes were used as a rule of thumb.
Reporting bias	Quality rating was downgraded for reporting bias if publication bias was suggested by analysis using funnel plots or searching of trial registries. Publication bias was also suspected if results came from small, positive industry-sponsored trials only.

**Table 5 – Strength of recommendations according to the GRADE system**

Grade	Definition
<b>Strong</b>	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects ( <i>the intervention is to be put into practice</i> ), or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects ( <i>the intervention is not to be put into practice</i> )
<b>Weak</b>	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects ( <i>the intervention probably is to be put into practice</i> ), or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects ( <i>the intervention probably is not to be put into practice</i> )

Source: Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35.

**Table 6 – Factors that influence the strength of a recommendation**

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
Quality of evidence	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted
Values and preferences	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention, i.e. the greater the resources consumed, the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted

## Recommendations

### Treatment of metastatic or recurrent disease not suitable for curative treatment

Recommendation	Strength of Recommendation	Level of Evidence
<ul style="list-style-type: none"> <li>In patients with metastatic oral cavity cancer or recurrent disease that is not eligible for curative treatment, palliative chemotherapy or targeted treatment can be considered after discussion with the patient.</li> </ul>	Strong	Very low

- Evidenzgrundlage

#### Conclusions

##### *Chemoradiotherapy versus best supportive care*

- Evidence of very low quality demonstrated that in adult patients (≥18 years of age) with locally recurrent HNSCC chemoradiotherapy results in a better 1-year overall survival and median survival compared to best supportive care.

##### *Chemotherapy versus best supportive care*

- Evidence of very low quality demonstrated that in adult patients (≥18 years of age) with (a) metastatic HNSCC or (b) locally recurrent HNSCC chemotherapy results in a better 1-year, 3-year and 5-year overall survival and median survival compared to best supportive care.

##### *Radiotherapy versus best supportive care*

- Evidence of very low quality demonstrated that in adult patients (≥18 years of age) with locally recurrent HNSCC radiotherapy results in a better 1-year, 3-year and 5-year overall survival and median survival compared to best supportive care.

##### *Salvage surgery versus supportive care*

- Evidence of very low quality demonstrated that in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with locally recurrent HNSCC salvage surgery results in a better 3-year and 5-year overall survival compared to best supportive care.  
*EGFR inhibitors plus best supportive care versus best supportive care only*
- The available evidence of low quality does not allow to draw conclusions about the effect of EGFR inhibitors plus BSC compared to BSC alone on quality of life in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with metastatic HNSCC or locally recurrent HNSCC.
- Evidence of low quality demonstrated that in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with metastatic HNSCC or locally recurrent HNSCC treatment with EGFR inhibitors plus BSC results in more Grade 3-4 rash and less neutropenia compared to BSC alone. A difference for other Grade 3-4 adverse events could neither be demonstrated nor refuted.
- The available evidence of low quality does not allow to draw conclusions about the effect of EGFR inhibitors plus BSC compared to BSC alone on median survival in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with metastatic HNSCC or locally recurrent HNSCC.

### Locoregional recurrence

Recommendations	Strength of Recommendation	Level of Evidence
• In patients with suspected recurrence in the head and neck that could not be confirmed or ruled out by CT and/or MRI, FDG-PET/CT may be performed.	Weak	Very low
• Salvage surgery should be considered in any patient with a resectable locoregional recurrence having previously undergone radiotherapy or surgery. The procedure should only be performed by an experienced surgical team with adequate experience of reconstructive techniques, and at a facility that offers suitable intensive care support.	Weak	Very low
• Re-irradiation, possibly with curative intent, should be considered in any patient with a non-resectable locoregional recurrence having already undergone irradiation. Irradiation should take place only at facilities with adequate expertise and ideally as part of a clinical therapeutic study.	Weak	Very low

**Grégoire V et al., 2015 [4].**

*Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*

Oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal cancer: diagnosis, treatment and follow-up

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This second part of the guideline provides recommendations based on current scientific evidence for the staging, treatment, follow-up and supportive care of patients with oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal cancer.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

The present guideline was developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence.

Several steps were followed to elaborate this guideline. Firstly, clinical questions were developed and the inclusion and exclusion criteria were defined in collaboration with members of the Guideline Development Group. Secondly, a literature review was conducted (including a search for recent, high-quality guidelines). Thirdly, on the basis of the results of the literature review, recommendations were formulated and graded according to the GRADE approach.



Recherche/Suchzeitraum:

- K.A. Suchzeitraum

LoE/GoR

Table 2 – A summary of the GRADE approach to grading the quality of evidence for each outcome

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)

Source: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311-6.

Table 3 – Levels of evidence according to the GRADE system

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect	RCTs with very important limitations or observational studies or case series
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect	

Source: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

Table 4 – Downgrading the quality rating of evidence using GRADE

Quality element	Reasons for downgrading
Limitations	For each study reporting the selected outcome, possible risk of bias introduced by lack of allocation concealment, lack of blinding, lack of intention-to-treat analysis, loss of follow-up and selective outcome reporting were assessed. Additionally, other limitations such as stopping early for benefit and use of unvalidated outcome measures were taken into consideration. Level of evidence was downgraded if studies were of sufficiently poor quality. Downgrading was omitted if studies with low risk of bias were available that lead to similar conclusions as the studies with a high risk of bias.
Inconsistency	Downgrading the level of evidence for inconsistency of results was considered in the following situations: point estimates vary widely across studies, confidence intervals show minimal or no overlap, the statistical test for heterogeneity shows a low p-value or the $I^2$ is large. If large variability in magnitude of effect remained unexplained, the quality of evidence was rated down.
Indirectness	Quality rating was downgraded for indirectness in case the trial population or the applied intervention differed significantly from the population or intervention of interest. Also, the use of surrogate outcomes could lead to downgrading. A third reason for downgrading for indirectness occurred when the studied interventions were not tested in a head-to-head comparison.
Imprecision	Evaluation of the imprecision of results was primarily based on examination of the 95%CI. Quality was rated down if clinical action would differ if the upper versus the lower boundary of the 95%CI represented the truth. In general, 95%CIs around relative effects were used for evaluation, except when the event rate was low in spite of a large sample size. To examine the 95%CIs, the clinical decision threshold (CDT) was defined. When the 95%CI crossed this clinical decision threshold, the quality level was rated down. A relative risk reduction (RRR) of 25% was defined as CDT by default and adapted if deemed appropriate e.g. in case of a low risk intervention. Even if 95%CIs appeared robust, level of evidence could be rated down because of fragility. To judge fragility of results, it is suggested to calculate the number of patients needed for an adequately powered (imaginary) single trial, also called the optimal information size (OIS). If the total number of patients included in a systematic review was less than the calculated OIS, rating down for imprecision was considered. For calculations, a RRR of 25% was used, unless otherwise stated. When the OIS could not be calculated, a minimum of 300 events for binary outcomes and a minimum of 400 participants for continuous outcomes were used as a rule of thumb.
Reporting bias	Quality rating was downgraded for reporting bias if publication bias was suggested by analysis using funnel plots or searching of trial registries. Publication bias was also suspected if results came from small, positive industry-sponsored trials only.

Table 5 – Strength of recommendations according to the GRADE system

Grade	Definition
Strong	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects (the intervention is to be put into practice), or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects (the intervention is not to be put into practice)
Weak	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects (the intervention probably is to be put into practice), or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects (the intervention probably is not to be put into practice)

Source: Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35.

Table 6 – Factors that influence the strength of a recommendation

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
Quality of evidence	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted
Values and preferences	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention, i.e. the greater the resources consumed, the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted



## Recommendations

### Treatment of metastatic or recurrent disease not suitable for curative treatment

Recommendation	Strength of Recommendation	Level of Evidence
<ul style="list-style-type: none"><li>In patients with metastatic HNSCC or recurrent disease that is not eligible for curative treatment, palliative chemotherapy or targeted therapies should be considered after discussion with the patient.</li></ul>	Strong	Very low

### Evidenzgrundlage:

#### Conclusions

##### *Chemoradiotherapy versus best supportive care*

- There is evidence of very low quality that in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with locally recurrent HNSCC chemoradiotherapy results in a better 1-year overall survival and median survival compared to best supportive care.

##### *Chemotherapy versus best supportive care*

- There is evidence of very low quality that in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with (a) metastatic HNSCC or (b) locally recurrent HNSCC chemotherapy results in a better 1-year, 3-year and 5-year overall survival and median survival compared to best supportive care.

##### *Radiotherapy versus best supportive care*

- There is evidence of very low quality that in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with locally recurrent HNSCC radiotherapy results in a better 1-year, 3-year and 5-year overall survival and median survival compared to best supportive care.

##### *Salvage surgery versus supportive care*

- There is evidence of very low quality that in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with locally recurrent HNSCC salvage surgery results in a better 3-year and 5-year overall survival compared to best supportive care.

#### *EGFR inhibitors plus best supportive care versus best supportive care only*

- The available evidence of low quality does not allow to draw conclusions about the effect of EGFR inhibitors plus BSC compared to BSC alone on quality of life in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with metastatic HNSCC or locally recurrent HNSCC.
- There is evidence of low quality that in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with metastatic HNSCC or locally recurrent HNSCC treatment with EGFR inhibitors plus BSC results in more Grade 3-4 rash and less neutropenia compared to BSC alone. A difference for other Grade 3-4 adverse events could neither be demonstrated nor refuted.
- The available evidence of low quality does not allow to draw conclusions about the effect of EGFR inhibitors plus BSC compared to BSC alone on median survival in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with metastatic HNSCC or locally recurrent HNSCC.

## Salvage treatment/Locoregional recurrence

Recommendations	Strength of Recommendation	Level of Evidence
<ul style="list-style-type: none"> <li>In patients with suspected recurrence in the head and neck that could not be confirmed or ruled out by CT and/or MRI, FDG-PET/CT may be performed.</li> </ul>	Weak	Very low
<ul style="list-style-type: none"> <li>Salvage surgery should be considered in any patient with a resectable locoregional recurrence having previously undergone radiotherapy or surgery. The procedure should only be performed by an experienced surgical team with adequate experience of reconstructive techniques, and at a facility that offers suitable intensive care support.</li> </ul>	Weak	Very low
<ul style="list-style-type: none"> <li>Re-irradiation, possibly with curative intent, should be considered in any patient with a non-resectable locoregional recurrence having already undergone irradiation. Irradiation should take place only at facilities with adequate expertise and ideally as part of a clinical therapeutic study.</li> </ul>	Weak	Very low

Recommendations	Strength of Recommendation	Level of Evidence
<ul style="list-style-type: none"> <li>In patients with a resectable locoregional recurrence after primary treatment with curative intent, salvage surgery should be considered. The procedure should only be performed by an experienced surgical team.</li> </ul>	Weak	Very low
<ul style="list-style-type: none"> <li>In patients with a non-resectable locoregional recurrence after primary treatment with curative intent, re-irradiation, possibly with curative intent, should be considered. Irradiation should only take place in facilities with adequate expertise.</li> </ul>	Weak	Very low

### Conclusions

- In adult patients with second primaries or locoregional recurrence after curative treatment of laryngeal, hypopharyngeal or oropharyngeal cancer a difference in overall survival of salvage treatment compared to no or other treatment could not be demonstrated nor refuted (very low level of evidence).
- No comparative studies were identified that addressed disease-free survival, recurrence rate, (loco)regional control, quality of life or adverse events of salvage treatment versus no or other treatment in adult patients with second primaries or locoregional recurrence after curative treatment of laryngeal, hypopharyngeal or oropharyngeal cancer.

---

**Pastor M et al., 2018 [8].**

SEOM clinical guideline in nasopharynx cancer (2017)

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Recommendations for the treatment of nasopharynx cancer

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

Methodology SEOM guidelines have been developed with the consensus of ten OC oncologists from the cooperative group Spanish Group for the Treatment of Head and Neck Tumors (TTCC) and SEOM. To assign a level and quality of evidence and a grade of recommendation to the different statements of this treatment guideline, the Infectious Diseases Society of America–US Public Health Service Grading System for Ranking Recommendations in Clinical Guidelines was used. The final text has been reviewed and approved by all authors.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

## LoE/GoR

**Table 1** Strength of recommendation and quality of evidence score

Category, grade	Definition
<b>Strength of recommendation</b>	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use
<b>Quality of evidence</b>	
I	Evidence from $\geq 1$ properly randomized, controlled trial
II	Evidence from $\geq 1$ well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from $> 1$ center); from multiple time series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

## **Recommendations**

### Treatment of locally advanced stage (III and IV A/B)

- Concurrent CT/RT is the standard treatment for loco regionally advanced nasopharyngeal carcinoma (with CDDP at 100 mg/m<sup>2</sup> every 21 days) substantially improved loco regional control compared with exclusive RT, but distant metastasis is the main source of treatment failure [IA].
- Additional cycles of CT (with induction or adjuvant chemotherapy) could improve results and increases failure free survival, overall survival, and distant failure-free survival with acceptable toxicity profile but its role is uncertain [IB].
- A high rate of toxicity that usually leads to a low percentage of patients that are able to complete the adjuvant treatment and compliance is a significant problem with only about 50–75% of patients who were initially planned for adjuvant chemotherapy receiving the three planned cycles.
- Induction CT could avoid this problem [IIA].
- The use of one or another should be tailored according to the patient's clinical condition (ex, CT induction in highly symptomatic patients, adjuvant therapy to the rest).
- In patients with good general condition, TPF induction CT should be an option to be considered problem [IIB].
- When there is persistent cervical disease after standard CT/RT treatment, cervical rescue surgery should be performed. In cases with large cervical disease (N3), irrespective of the response to CT/RT, its systematic use could be considered. This could be especially relevant in cases with WHO type 1 histology WHO. However, the morbidity of this approach can be substantial and it has not been generally accepted. There are no studies to clarify this point definitively [IIIB].

### Recurrent and metastatic disease treatment (RMNPSCC) (IV C)

- In the setting of local and/or regional relapse, the multidisciplinary team should assess the possibility of salvage local therapy, whether by surgery or re-irradiation, with or without CT. These approaches can rescue a small percentage of cases, albeit at the cost of high toxicity. The election of one or another approach has not been well established. The best results have

been achieved when the previous interval free of disease is longer. If loco-regional relapse of NPSCC occurs, local treatment with surgery and/or chemo-radiotherapy is recommended [IIB].

- When salvage treatment is not feasible or the patient develops a metastatic disease, the treatment of choice is palliative CT. A wide range of chemotherapy drugs has been tested mainly in retrospective and small phase II trials such as: platinum compounds (cisplatin, carboplatin), fluoropyrimidines (5-fluorouracil, capecitabine), taxanes (paclitaxel, docetaxel), gemcitabine, anthracyclines, irinotecan and vinorelbine. Traditionally, the most used schedules included platinum-based combinations, mainly with 5-FU, with responses rates between 50 and 70% in retrospective uncontrolled studies.
- A recent phase III randomized trial comparing cisplatin-5-FU with cisplatin-gemcitabine in 362 patients, showed a significant advantage in terms of progression-free survival in the gemcitabine-based cohort. Owing to no other phase III trials in this setting, this schedule has become the new standard first line approach in RM-NPC. Cisplatin-gemcitabine is the first choice as first line palliative CT treatment in RM-NPSCC [IA].
- To date, there is not an established standard treatment after the failure of the first line. If the patient has a good performance status, any of the previously reported active drugs could be considered but the inclusion in clinical trials should be encouraged.

---

## **NCCN, 2018 [7].**

*National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

Head and neck cancers. Version 2.2018

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Recommendations for the treatment of Head and neck cancers.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

#### **Literature Search Criteria and Guidelines Update Methodology**

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in the field of H&N cancers published between June 26, 2016 and May 30, 2017, using the following search terms: (head and neck cancer) OR (lip cancer) OR (oral cavity cancer) OR (oropharynx cancer) OR (hypopharynx cancer) OR (nasopharynx cancer) OR (larynx cancer) OR (paranasal tumor) OR (ethmoid sinus tumor) OR (maxillary sinus tumor) OR (salivary gland tumor) OR (mucosal melanoma head) OR (mucosal melanoma neck). The PubMed database was chosen because it remains the most widely used resource for medical literature and indexes only peer-reviewed biomedical literature.<sup>4</sup>

## LoE/GoR

### **NCCN Categories of Evidence and Consensus**

**Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

**All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

## Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Fragestellung, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

## **Recommendations**

### Recurrent, Unresectable, or Metastatic (with no surgery or RT option)

#### • First-Line Combination Therapy Options:

- › Cisplatin or carboplatin/5-FU/cetuximab<sup>30</sup> (non-nasopharyngeal) (category 1)
- › Cisplatin or carboplatin/docetaxel<sup>31</sup> or paclitaxel<sup>32</sup>
- › Cisplatin/cetuximab<sup>33</sup> (non-nasopharyngeal)
- › Cisplatin/5-FU<sup>32,34</sup>
- › Cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab<sup>35</sup> (non-nasopharyngeal)
- › Cisplatin or carboplatin/paclitaxel/cetuximab<sup>36,37</sup> (non-nasopharyngeal)
- › Cisplatin/gemcitabine<sup>39,40</sup> (category 1) (nasopharyngeal)
- › Carboplatin/cetuximab<sup>41</sup> (nasopharyngeal)

#### • First-Line Single-Agent Options:

- › Cisplatin<sup>33,42</sup>
- › Carboplatin<sup>43</sup>
- › Paclitaxel<sup>44</sup>
- › Docetaxel<sup>45,46</sup>
- › 5-FU<sup>42</sup>
- › Methotrexate<sup>47,48</sup>
- › Cetuximab<sup>49</sup> (non-nasopharyngeal)
- › Gemcitabine<sup>50</sup> (nasopharyngeal)
- › Capecitabine<sup>51</sup>

#### • Second-Line Therapy or Subsequent Therapy Options:

- › Combination therapy options listed above
- › Single-agent options listed above
- › Nivolumab<sup>52</sup> (non-nasopharyngeal, if disease progression on or after platinum-containing chemotherapy) (category 1)
- › Pembrolizumab<sup>53-55</sup>
  - ◊ Non-nasopharyngeal: if disease progression on or after platinum-containing chemotherapy
  - ◊ Nasopharyngeal: if previously treated, PD-L1-positive recurrent or metastatic disease (category 2B)
- › Afatinib<sup>56</sup> (non-nasopharyngeal, if disease progression on or after platinum-containing chemotherapy) (category 2B)



Disease that has progressed on or after Platinum-containing chemotherapy

The panel recommends nivolumab for patients with recurrent or metastatic squamous cell H&N cancer who have progressed on or following platinum-based chemotherapy as a category 1 recommendation based on high-quality evidence,<sup>556</sup> while pembrolizumab is recommended as a category 2a recommendation,

based on results from nonrandomized trials.<sup>558,559</sup> Despite the ambiguities of PD-L1 testing and definitions, PD-L1 expression may be associated with better outcomes from treatment with immunotherapy for recurrent or metastatic squamous cell H&N cancer (ie, greater likelihood of response to pembrolizumab and greater survival benefit in response to nivolumab).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2018) am 27.09.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Neoplasms, Squamous Cell] explode all trees
3	((((((((((((((((((((("head") or "neck") or "Upper Aerodigestive Tract") or "UADT") or "esophageal") or "esophagus") or "facial") or "face") or "mouth") or "oral") or "gingival") or "lip*") or "palatal") or "salivary") or "tongue") or "otorhinolaryngologic") or "ear*") or "laryngeal") or "larynx") or "nose") or "nasal") or "nasopharyngeal") or "pharyngeal") or "pharynx") or "parathyroid") or "thyroid") or "trachea*"):ti (Word variations have been searched)
4	(cancer* or tum*r* or carcinoma* or neoplas* or adenocarcinoma* or sarcoma* or lesions*):ti,ab,kw
5	#2 and #3
6	#1 or #5
7	#3 and #4
8	#6 or #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Sep 2013 to Sep 2018
10	#9 in Cochrane Reviews and Cochrane Protocols

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.09.2018

#	Suchfrage
1	(head and neck neoplasms/therapy[mh:noexp])
2	esophageal Neoplasms/therapy[mh]
3	Facial Neoplasms/therapy[mh]
4	Mouth Neoplasms/therapy[mh]
5	Otorhinolaryngologic Neoplasms/therapy[mh]
6	Parathyroid Neoplasms/therapy[mh]
7	Thyroid Neoplasms/therapy[mh]
8	"tracheal neoplasms/therapy"[mh]
9	#2 or #6 or #7
10	#9 AND "neoplasms, squamous cell"[mh]
11	#10 OR #8 OR #5 OR #4 OR #3 OR #1
12	((head[ti] OR neck[ti] OR "Upper Aerodigestive Tract"[ti] OR UADT[ti] OR esophageal[ti] OR esophagus[ti] OR facial[ti] OR face[ti] OR mouth[ti] OR oral[ti] OR gingival[ti] OR lip[ti] OR lips[ti] OR palatal[ti] OR salivary[ti] OR tongue[ti] OR otorhinolaryngologic[ti] OR ear*[ti] OR laryngeal[ti] OR larynx[ti] OR nose[ti] OR nasal[ti] OR nasopharyngeal[ti] OR pharyngeal[ti] OR pharynx[ti] OR parathyroid[ti] OR thyroid[ti] OR trachea*[ti]))
13	(((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti]

#	Suchfrage
14	squamous cell[tiab]
15	#12 AND #13 AND #14
16	((((((((((treatment*[tiab] OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab]
17	#15 AND #16
18	#17 AND pubmednotmedline[sb]
19	#11 OR #18
20	(#19) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
21	(#20) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	(#21) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
23	(#22) NOT retracted publication[ptyp]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.09.2018

#	Suchfrage
1	("head and neck neoplasms/therapy"[mh])
2	"neoplasms, squamous cell/therapy"[mh]
3	((head[ti] OR neck[ti] OR "Upper Aerodigestive Tract"[ti] OR UADT[ti] OR esophageal[ti] OR esophagus[ti] OR facial[ti] OR face[ti] OR mouth[ti] OR oral[ti] OR gingival[ti] OR lip[ti] OR lips[ti] OR palatal[ti] OR salivary[ti] OR tongue[ti] OR otorhinolaryngologic[ti] OR ear*[ti] OR laryngeal[ti] OR larynx[ti] OR nose[ti] OR nasal[ti] OR nasopharyngeal[ti] OR pharyngeal[ti] OR pharynx[ti] OR parathyroid[ti] OR thyroid[ti] OR trachea*[ti]))
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti]
7	#3 AND #6
8	#7 AND pubmednotmedline[sb]
9	#5 OR #8
10	(#9) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
11	(#10) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT retracted publication[ptyp]

## Referenzen

1. **Alberta Provincial Head and Neck Tumour Team.** Nasopharyngeal cancer treatment [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2013. [Zugriff: 01.10.2018]. (Clinical Practice Guideline Band HN-003, Version 1). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-hn003-nasopharyngeal.pdf>.
2. **Alberta Provincial Head and Neck Tumour Team.** Oral cavity cancer [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2014. [Zugriff: 01.10.2018]. (Clinical Practice Guideline; Band HN-002, Version 1). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-hn002-oral-cavity.pdf>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. November 2017 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom, Kopf-Hals-Bereich) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 01.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-294/2017-11-17\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_D-291.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-294/2017-11-17_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-291.pdf).
4. **Grégoire V, Leroy R, Heus P, Hooft L, Van de Wetering F, Spijker R, et al.** Oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. [Zugriff: 01.10.2018]. (KCE Report; Band 256). URL: <https://kce.fgov.be/en/oropharyngeal-hypopharyngeal-and-laryngeal-cancer-diagnosis-treatment-and-follow-up>.
5. **Grégoire V, Leroy R, Heus P, Van de Wetering F, Scholten R, Verleye L, et al.** Oral cavity cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014. [Zugriff: 01.10.2018]. (KCE Report; Band 227). URL: <https://kce.fgov.be/en/oral-cavity-cancer-diagnosis-treatment-and-follow-up>.
6. **Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, et al.** SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). Clin Transl Oncol 2018;20(1):75-83.
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Head and neck cancers. Version 2.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2018. [Zugriff: 01.10.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
8. **Pastor M, Lopez Pousa A, Del Barco E, Perez Segura P, Astorga BG, Castelo B, et al.** SEOM clinical guideline in nasopharynx cancer (2017). Clin Transl Oncol 2018;20(1):84-88.
9. **The Head and Neck Cancer Disease Site Group.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted therapy in stage III and IV head and neck cancer [online]. 12.2017. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2015. [Zugriff: 01.10.2018]. (Program in Evidence-based Care, Evidence-Based Series; Band 5-12 Version 3). URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/576?redirect=true>.