



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

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

Pembrolizumab

Vom 14. Mai 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	17
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Anhang.....	30
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	30
B.	Bewertungsverfahren	37
1.	Bewertungsgrundlagen.....	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
2.2	Nutzenbewertung	37
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	37
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
2.2.4	Therapiekosten.....	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	43
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	44
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	44
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	46
5.1	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	46

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	103
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG	128
5.4	Stellungnahme der Merck Serono GmbH	133
5.5	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	142
5.6	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	148
5.7	Stellungnahme des vfa	155
5.8	Stellungnahme der DGHO, DGHNO, DGMKG	160
D.	Anlagen	181
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	181
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	200

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 (Keytruda®) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 14. November 2019 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„KEYTRUDA ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. November 2019, d.h. spätestens 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 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA (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 Methoden¹ 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 oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1); Erstlinienbehandlung

- Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

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.

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

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

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cetuximab, Methotrexat, Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel, Bleomycin, 5-Fluorouracil und Mitomycin zugelassen.
- zu 2. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich wird davon ausgegangen, dass eine Intervention mit kurativer Zielsetzung Ausnahmefälle darstellt und daher nicht (mehr) angezeigt ist. Operation, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. In den als relevant identifizierten internationalen Leitlinien erfolgt teilweise eine umfassende Betrachtung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, teilweise werden aber auch nur bestimmte Lokalisationen adressiert.

Trotz der genannten Einschränkungen kann insbesondere aktuellen internationalen Leitlinien übereinstimmend entnommen werden, dass zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eine Therapie mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) empfohlen wird.

Die Leitlinien sprechen diese Empfehlung für eine Behandlungssituation aus, in der lokoregionäre Behandlungsmaßnahmen (Operation, Strahlentherapie) bereits ausgeschöpft sind bzw. nicht in Betracht kommen. Eine Differenzierung nach Krankheitsstadium wird für diese therapeutische Option nicht vorgenommen. Der G-BA geht für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich davon aus, dass eine Intervention mit kurativer Zielsetzung Ausnahmefälle darstellt und diese demnach keine regelhafte Therapie im Anwendungsgebiet darstellt. Daher wird die Kombination aus Cetuximab mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

„• Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

oder

• Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU (*nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region*)

oder

• Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie (*nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region*)“

Mit der Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Kombination aus Cetuximab mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten zur einheitlichen klinischen Betrachtung von Patienten mit lokalem Rezidiv, dass lokoregionären Interventionen nicht mehr zugänglich ist und Patienten mit metastasierender Erkrankung Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung, noch macht dies ihre erneute Durchführung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten und gegenwärtig noch laufenden Phase-III-Studie KEYNOTE 048 vorgelegt.

Diese dreiarmlige Studie vergleicht eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU gegenüber einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination Cis- oder Carboplatin und 5-FU sowie gegenüber einer Pembrolizumab Monotherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Studienarme zur Pembrolizumab Monotherapie (Interventionsarm) sowie zu Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU (Vergleichsarm) relevant. Eingeschlossen wurden, unabhängig von der PD-L1 Expression, erwachsene Patienten mit metastasierendem oder mit nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Erkrankung durch lokale Therapien nicht mehr kurativ behandelt werden konnte. Die eingeschlossenen Patienten durften für die rezidivierende oder metastasierende Erkrankung noch keine systemische Therapie erhalten haben. Eine Tumorprogression nach Abschluss einer vorherigen Therapie mit kurativem Ansatz gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor durfte frühestens nach 6 Monaten aufgetreten und vorangegangene kurativ intendierte systemische Therapien gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor mussten bei Studienbeginn seit mindestens 6 Monaten beendet sein. Insgesamt wurden zu Studienbeginn 281 Patienten einer Behandlung mit

Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU, 301 Patienten einer Behandlung mit einer Pembrolizumab Monotherapie und 300 Patienten einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), PD-L1-Status (Tumor Proportion Score [TPS] < 50 % vs. TPS ≥ 50 %) und Humane-Papillomviren(HPV)-Status (positiv vs. negativ).

Die Behandlung der Patienten erfolgte in der Studie KEYNOTE 048 weitestgehend gemäß Fachinformationen. Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zur Entscheidung des Prüfarztes bzw. des Patienten behandelt. Bezüglich Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation wurden keine Vorgaben gemacht.

Co-primäre Endpunkte der Studie sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Bewertung basiert auf Grundlage des Datenschnitts vom 25.02.2019, der die präspezifizierte finale Auswertung des Gesamtüberlebens darstellt, zur Teilpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie KEYNOTE 048 definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation mit PD-L1-Expression CPS ≥ 1 verstarben bis zum Datenschnitt vom 25.02.2019 197 Patienten im Interventionsarm (76,7 %) und 229 im Vergleichsarm (89,8 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 12,3 Monate und im Vergleichsarm 10,3 Monate, was einer medianen Verlängerung um 2,0 Monate entspricht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,74; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,61; 0,90]; p-Wert = 0,003). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven weisen einen sich kreuzenden Verlauf auf. Der Interventionsarm zeigt in den ersten 7 Monaten einen zunächst stärkeren Abfall der Kaplan-Meier-Kurve als der Vergleichsarm. Nach circa 8 Monaten kreuzen sich die Kaplan-Meier-Kurven, wobei die Kurve des Interventionsarms zum Ende des Beobachtungszeitraums über der des Vergleichsarms liegt.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“ (rezidivierend vs. metastasierend; p = 0,016). Für Patienten mit metastasierendem Karzinom zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab als Monotherapie. Für Patienten mit rezidivierendem Karzinom zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zudem liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“ (CPS < 20 vs. CPS ≥ 20; p = 0,022) vor. Für Patienten mit PD-L1 Expression CPS ≥ 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression CPS < 20 hingegen liegt kein Unterschied vor.

Der G-BA sieht es jedoch vorliegend als gerechtfertigt an, eine Aussage zum Zusatznutzen vorzunehmen, ohne nach dem Merkmal „Krankheitsstatus“ oder „PD-L1 Status“ zu unterteilen.

Das Merkmal „Krankheitsstatus“ war kein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Zudem gibt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme an, dass die Subgruppe der metastasierenden Patienten auch Patienten beinhaltet, die eine

rezidivierende und metastasierende Erkrankung aufweisen. Letztlich differenzieren auch Leitlinien in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen rezidivierenden bzw. metastasierenden Patienten. Aus diesen Gründen wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach „Krankheitsstatus“ abgesehen.

Die Effektmodifikation zum „PD-L1 Status“ anhand des CPS spiegelt sich nicht in den Ergebnissen der zweiten Subgruppenanalyse zum „PD-L1-Status“ anhand des TPS (< 50 % vs. ≥ 50 %) wider. Bei der Subgruppenanalyse zum „PD-L1-Status“ anhand des TPS zeigt sich keine statistisch signifikante Interaktion. Der Stellenwert der PD-L1 Expression wird in der Fachwelt kontrovers diskutiert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist noch nicht geklärt, ob CPS oder TPS das zu bevorzugende Merkmal ist und inwiefern die jeweiligen Trennwerte dieser Merkmale miteinander korrelieren. Aus den genannten Gründen wird bezüglich des „PD-L1-Status“ von einer getrennten Bewertung abgesehen.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt somit auf Grundlage der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 048 eine Verlängerung des Gesamtüberlebens vor, die im Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS stellt einen co-primären Endpunkt der Studie KEYNOTE 048 dar und ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nach RECIST oder des Todes durch jegliche Ursache. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik und Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Die Symptomatik bzw. der Gesundheitszustand der Patienten wird in der Studie KEYNOTE 048 durch die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 bzw. die visuelle Analogskala des EQ-5D erhoben.

Die hierzu vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen über die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bzw. 7 und 10 Punkte sind jedoch in der vorliegenden Situation nicht verwertbar.

Zur Erfassung einer bestätigten Verschlechterung nach Studienbeginn wurden noch mindestens zwei weitere Erhebungen benötigt, um zunächst eine Verschlechterung und anschließend deren Bestätigung erfassen zu können. Zugleich liegen bereits im frühen Studienverlauf hohe Progressionsraten vor, insbesondere im Interventionsarm. Die Erhebung der Fragebögen erfolgte jedoch für die ersten vier 3-Wochen-Zyklen nur einmal pro Zyklus, anschließend nur jeden zweiten Zyklus. Wegen des auf die Progression folgenden Abbruchs der Fragebogenerhebung wird es insbesondere im Interventionsarm immer unwahrscheinlicher, im fortschreitenden Studienverlauf eine bestätigte Verschlechterung beobachten zu können. Daher werden die Ergebnisse im vorliegenden Fall als nicht verwertbar betrachtet.

In der Endpunktkategorie Morbidität ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie somit nicht belegt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 048 von den Patienten berichtet und mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben.

Für die vorgelegten Responderanalysen gelten dabei die gleichen zuvor beschriebenen Limitationen, sodass die Ergebnisse ebenfalls als nicht verwertbar eingeschätzt werden.

Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie in der Kategorie Lebensqualität ist dementsprechend nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu alle Patienten in den relevanten Studienarmen der Studie KEYNOTE 048 haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

In der Studie KEYNOTE 048 haben ca. 41 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 49 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) haben ca. 55 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 83 % der Patienten im Vergleichsarm erfahren. Im Interventionsarm trat ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Median 4,6 Monate später auf als im Vergleichsarm. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie.

Therapieabbruch wegen UE

Im Interventionsarm haben ca. 12 % und im Vergleichsarm ca. 27 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie.

Spezifische UE

Für die spezifischen UEs auf Ebene der PT liegen lediglich Angaben zu Inzidenzen vor, daher erfolgt die Bewertung hierzu anhand von relativen Risiken.

Es zeigen sich im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie bezüglich Paronychie (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths (SOC, UEs), Asthenie (PT, UEs), Schwindelgefühl (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Untersuchungen (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Hypomagnesiämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]). Demgegenüber zeigt sich ein Nachteil bei Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]).

Langfristige Daten zu immunvermittelten UE von Pembrolizumab liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht vor.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Vorteile für Pembrolizumab als Monotherapie. Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1), liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE 048 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU. In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“, die für Patienten mit metastasierender Erkrankung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab als Monotherapie ergibt. Für Patienten mit rezidivierender Erkrankung liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Zudem besteht eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“. Für Patienten mit PD-L1 Expression CPS ≥ 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression CPS < 20 hingegen liegt kein Unterschied vor.

Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus“ und „PD-L1 Status“ zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikationen mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Krankheitsstatus und PD-L1 Status wird abgesehen.

Pembrolizumab als Monotherapie bewirkt im Vergleich zu Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die im Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.

Bezüglich der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ 5D-VAS, liegen insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Aufgrund der in der Studie KEYNOTE 048 insbesondere im Interventionsarm früh eingetretenen Progressionsereignisse und des auf die Progression folgenden Abbruchs der Fragebogenerhebung, lassen die vorliegenden Ergebnisse zu den Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung keine validen Schlussfolgerungen zu.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Vorteile für Pembrolizumab als Monotherapie durch eine Abnahme von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich überwiegend Vorteile auch im Bereich der spezifischen UE. Pembrolizumab als Monotherapie führt insgesamt zu einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) gegenüber Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 048. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Es zeigen sich im Endpunkt Gesamtüberleben Effektmodifikationen bei den Merkmalen Krankheitsstatus und PD-L1 Status (CPS). Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben kreuzen sich nach etwa 8 Monaten, erst danach zeigt sich der Vorteil für mit Pembrolizumab behandelte Patienten. Basierend auf den vorliegenden Daten bleibt somit unklar, ob das dargestellte Hazard Ratio den Effekt im gesamten Beobachtungszeitraum adäquat abbildet.

Für patientenberichtete Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Aussagen zur Morbidität und Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen Therapiesituation einen besonders hohen Stellenwert.

Aufgrund des offenen Studiendesigns werden zudem die Ergebnisse zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE als hoch verzerrt angesehen.

Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„KEYTRUDA ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.“

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Bewertung von Pembrolizumab als Monotherapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie KEYNOTE 048 vor, in der Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU verglichen wird.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie. In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“, die für Patienten mit metastasierender Erkrankung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab als Monotherapie ergibt. Für Patienten mit rezidivierender Erkrankung liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Zudem besteht eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“. Für Patienten mit PD-L1 Expression CPS ≥ 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression CPS < 20 hingegen liegt kein Unterschied vor.

Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus“ und „PD-L1 Status“ zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikationen mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Krankheitsstatus und PD-L1 Status wird abgesehen.

Pembrolizumab als Monotherapie führt zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, die im Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.

Für die patientenberichteten Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Vorteile für Pembrolizumab als Monotherapie durch eine Abnahme von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich überwiegend Vorteile auch im Bereich der spezifischen UE. Pembrolizumab als Monotherapie führt insgesamt zu einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Angesichts des offenen Studiendesigns, der bestehenden Unsicherheiten beim Endpunkt Gesamtüberleben bezüglich der aufgetretenen Effektmodifikationen und den sich kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven sowie unter Berücksichtigung der fehlenden verwertbaren Daten für patientenberichtete Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität kann bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar und liegt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Unsicherheiten ergeben sich hauptsächlich daraus, dass vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten zur Resezierbarkeit eines Rezidivs identifiziert und folglich in der Herleitung der Patientenzahlen berücksichtigt werden konnten. Zudem ist die Quelle zum Anteilswert der Patienten mit einer Erstlinientherapie für das metastasierende oder nicht resezierbare rezidivierende Stadium hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheit behaftet.

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: 8. April 2020):

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. Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt / medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).² Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ 5-Fluorouracil	4 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
+ Cetuximab	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1	52,1
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ 5-Fluorouracil	4 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
+ Cetuximab	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1	52,1

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab					
Cisplatin	100 mg/m ² KOF	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
+ 5-Fluorouracil	1.000 mg/m ² KOF	1900 mg	2 x 1.000 mg	69,6	139,2 x 1.000 mg
+ Cetuximab	<i>Initialdosis in Woche 1</i>				
	400 mg/m ² KOF	760 mg	3 x 100 mg	1	3 x 100 mg
			1 x 500 mg		1 x 500 mg
	<i>Dosierung ab Woche 2:</i>				
	250 mg/m ² KOF	475 mg	1 x 500 mg	51,1	51,1 x 500 mg
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab					
Carboplatin	400 mg/m ² KOF	756 mg	1 x 50 mg	17,4	17,4 x 50 mg
			1 x 150 mg		17,4 x 150 mg
			1 x 600 mg		17,4 x 600 mg
+ 5-Fluorouracil	1.000 mg/m ² KOF	1900 mg	2 x 1.000 mg	69,6	139,2 x 1.000 mg
	<i>Initialdosis in Woche 1</i>				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Cetuximab	400 mg/m ² KOF	760 mg	3 x 100 mg	1	3 x 100 mg
			1 x 500 mg		1 x 500 mg
	<i>Dosierung ab Woche 2:</i>				
	250 mg/m ² KOF	475 mg	1 x 500 mg	51,1	51,1 x 500 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	1 IFK	3.083,93 €	1,77 €	172,85 €	2.909,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Cetuximab 100 mg	1 INF	303,15 €	1,77 €	16,17 €	285,21 €
Cetuximab 500 mg	1 INF	1.471,55 €	1,77 €	80,86 €	1.388,92 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Fluorouracil 1000 mg ³	5 ILO	37,18 €	1,77 €	2,07 €	33,34 €

³ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; INF = Infusionslösung; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstag e/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., g/Tag	10 x 500 ml	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 € -
	10 x 500 ml	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €
Cetuximab							
Prämedikation							
<p>Laut Fachinformation zu Cetuximab (Erbix®) müssen die Patienten vor der ersten Infusion mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen.</p> <p>In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.</p>							

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: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 2019 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 27. Februar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2020 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 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. April 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2020 29. April 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Monotherapie)**

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 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 7. Mai 2020 (BAnz AT 05.06.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß den Beschlüssen vom 19. September 2019, zuletzt geändert am 28. Januar 2020 (BAnz AT 02.03.2020 B2) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 14. Mai 2020
In Kraft getreten am: 14. Mai 2020
BAnz AT 22.06.2020 B6

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. November 2019):

KEYTRUDA ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen.

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

Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1); Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Cetuximab in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 1); Erstlinienbehandlung

Studie KEYNOTE 048: **Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU vs. Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU**

Relevante Teilpopulation: Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 1)

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	257	12,3 [10,8; 14,3] 197 (76,7)	255	10,3 [9,0; 11,5] 229 (89,8)	0,74 [0,61; 0,90] 0,003 AD = 2,0 Monate
Subgruppen nach Krankheitsstatus					
metastasierend	179	13,1 [10,8; 16,8] 132 (73,7)	168	9,7 [8,5; 11,2] 153 (91,1)	0,62 [0,49; 0,79] - < 0,001 - AD = 3,4 Monate
rezidivierend	75	11,5 [7,8; 13,0] 64 (85,3)	84	12,1 [9,2; 13,9] 74 (88,1)	1,04 [0,74; 1,45] - 0,835
Gesamt					Interaktion: 0,016

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-100) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)²					
	257	3,2 [2,2; 3,4] 228 (88,7)	255	5,0 [4,8; 6,0] 237 (92,9)	1,13 [0,94; 1,36] 0,202
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)					
Keine verwertbaren Daten					
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen)					
Keine verwertbaren Daten					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Keine verwertbaren Daten					

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien- beginn MW (SD) Werte zu Woche 9 MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD) Werte zu Woche 9 MW (SD)	Mittelwert- differenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)					
	192	68 (18,5) 72,5 (18,4)	185	66,5 (19,9) 72 (16,8)	0,50 [-3,07; 4,07] 0,783

² Daten aus Dossier Pembrolizumab Monotherapie (Modul 4A) vom 29.11.2019

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Keine verwertbaren Daten					
EORTC QLQ-H&N35 Funktionsskalen					
Keine verwertbaren Daten					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	256	0,5 [0,3; 0,6] 248 (96,9)	245	0,4 [0,1; 0,1] 244 (99,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	256	21,4 [9,7; n. b.] 106 (41,4)	245	10,6 [5,2; n. b.] 121 (49,4)	0,78 [0,60; 1,02] 0,067
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	256	5,5 [3,2; 9,0] 140 (54,7)	245	0,9 [0,7; 1,2] 203 (82,9)	0,41 [0,33; 0,51] < 0,001 AD = 4,6 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	256	n. e. 30 (11,7)	245	39,3 [39,3; n. b.] 67 (27,3)	0,39 [0,25; 0,60] < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Spezifische unerwünschte Ereignisse ^b					
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	256	10,4 [9,0; 21,4] 81 (31,6)	245	n. e. 59 (24,1)	-
immunvermittelte SUEs	256	n. e. 18 (7,0)	245	n. e. 10 (4,1)	1,66 [0,76; 3,61] 0,204
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	256	n. e. 21 (8,2)	245	n. e. 27 (11,0)	0,65 [0,36; 1,16] 0,142
Paronychie (PT, UEs)	256	k. A. 1 (0,4)	245	k. A. 30 (12,2)	RR: 0,03 [0,0; 0,23] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE- Grad ≥ 3])	256	n. e. 10 (3,9)	245	n. e. 24 (9,8)	0,37 [0,17; 0,77] 0,008
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths (SOC, UEs)	256	n. e. 21 (8,2)	245	n. e. [33,3; n. b.] 44 (18,0)	0,44 [0,26; 0,75] 0,002
Asthenie (PT, UEs)	256	k. A. 13 (5,1)	245	k. A. 32 (13,1)	RR: 0,39 [0,21; 0,72] 0,002
Schwindelgefühl (PT, UEs)	256	k. A. 12 (4,7)	245	k. A. 29 (11,8)	RR: 0,40 [0,21; 0,76] 0,004
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE- Grad ≥ 3])	256	n. e. 15 (5,9)	245	n. e. 90 (36,7)	0,13 [0,08; 0,23] < 0,001
Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	k. A. 12 (4,7)	245	k. A. 36 (14,7)	RR: 0,32 [0,17; 0,60] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	n. e. 18 (7,0)	245	n. e. 42 (17,1)	0,38 [0,22; 0,67] < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	k. A. 4 (1,6)	245	k. A. 13 (5,3)	RR: 0,29 [0,10; 0,89] 0,022
Untersuchungen (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) ^c	256	n. e. 26 (10,2)	245	n. e. 55 (22,4)	0,42 [0,26; 0,67] < 0,001
Hypomagnesiämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	k. A. 0 (0)	245	k. A. 10 (4,1)	RR: 0,05 [0,00; 0,77] 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	n. e. 33 (12,9)	245	n. e. 18 (7,3)	1,82 [1,02; 3,24] 0,042

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b 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.

^c Darin enthalten sind folgende PTs mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UE; überwiegend Vorteile in einzelnen spezifischen UE.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

ca. 4950 – 5370 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: 8. April 2020):

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. Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt / medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	101.243,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	
Cisplatin	2.486,11 €
+ 5-Fluorouracil	928,19 €
+ Cetuximab	73.218,36 €
Gesamt:	76.632,66 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	328,58 € - 421,62 €
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	
Carboplatin	6.858,73 €
+ 5-Fluorouracil	928,19 €
+ Cetuximab	73.218,36 €
Gesamt:	81.005,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1.235,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab oder Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab					
Cisplatin oder Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	69,6	5637,60 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3.699,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pembrolizumab
(neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich,
Erstlinie, Monotherapie)**

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Mai 2020 (BAZ AT 05.06.2020 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß den Beschlüssen vom 19. September 2019, zuletzt geändert am 28. Januar 2020 (BAZ AT 02.03.2020 B2), nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. November 2019):

KEYTRUDA ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1); Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber Cetuximab in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1); Erstlinienbehandlung

Studie KEYNOTE 048: Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU vs. Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + 5-FU

Relevante Teilpopulation: Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-100) sofern nicht anders indiziert.



Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/ Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	257	12,3 [10,8; 14,3] 197 (76,7)	255	10,3 [9,0; 11,5] 229 (89,8)	0,74 [0,61; 0,90] 0,003 AD = 2,0 Monate
Subgruppen nach Krankheitsstatus					
metastasierend	179	13,1 [10,8; 16,8] 132 (73,7)	168	9,7 [8,5; 11,2] 153 (91,1)	0,62 [0,49; 0,79] < 0,001 AD = 3,4 Monate
rezidivierend	75	11,5 [7,8; 13,0] 64 (85,3)	84	12,1 [9,2; 13,9] 74 (88,1)	1,04 [0,74; 1,45] 0,835
Gesamt					Interaktion: 0,016

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/ Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)²					
	257	3,2 [2,2; 3,4] 228 (88,7)	255	5,0 [4,8; 6,0] 237 (92,9)	1,13 [0,94; 1,36] 0,202

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

Keine verwertbaren Daten

Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen)

Keine verwertbaren Daten

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Keine verwertbaren Daten

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/ Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien- beginn MW (SD) Werte zu Woche 9 MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD) Werte zu Woche 9 MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)					
	192	68 (18,5) 72,5 (18,4)	185	66,5 (19,9) 72 (16,8)	0,50 [-3,07; 4,07] 0,783

² Daten aus Dossier Pembrolizumab Monotherapie (Modul 4A) vom 29. November 2019



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/ Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Keine verwertbaren Daten

EORTC QLQ-H&N35 Funktionsskalen

Keine verwertbaren Daten

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/ Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)

	256	0,5 [0,3; 0,6] 248 (96,9)	245	0,4 [0,1; 0,1] 244 (99,6)	–
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	256	21,4 [9,7; n. b.] 106 (41,4)	245	10,6 [5,2; n. b.] 121 (49,4)	0,78 [0,60; 1,02] 0,067
--	-----	------------------------------------	-----	------------------------------------	-------------------------------

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

	256	5,5 [3,2; 9,0] 140 (54,7)	245	0,9 [0,7; 1,2] 203 (82,9)	0,41 [0,33; 0,51] < 0,001 AD = 4,6 Monate
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	--

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

	256	n. e. 30 (11,7)	245	39,3 [39,3; n. b.] 67 (27,3)	0,39 [0,25; 0,60] < 0,001
--	-----	--------------------	-----	------------------------------------	---------------------------------

Spezifische unerwünschte Ereignisse^b

immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	256	10,4 [9,0; 21,4] 81 (31,6)	245	n. e. 59 (24,1)	–
immunvermittelte SUEs	256	n. e. 18 (7,0)	245	n. e. 10 (4,1)	1,66 [0,76; 3,61] 0,204
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	256	n. e. 21 (8,2)	245	n. e. 27 (11,0)	0,65 [0,36; 1,16] 0,142
Paronychie (PT, UEs)	256	k. A. 1 (0,4)	245	k. A. 30 (12,2)	RR: 0,03 [0,0; 0,23] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	n. e. 10 (3,9)	245	n. e. 24 (9,8)	0,37 [0,17; 0,77] 0,008



Endpunkt	Pembrolizumab		Cetuximab + Cisplatin/ Carboplatin + 5-FU		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths (SOC, UEs)	256	n. e. 21 (8,2)	245	n. e. [33,3; n. b.] 44 (18,0)	0,44 [0,26; 0,75] 0,002
Asthenie (PT, UEs)	256	k. A. 13 (5,1)	245	k. A. 32 (13,1)	RR: 0,39 [0,21; 0,72] 0,002
Schwindelgefühl (PT, UEs)	256	k. A. 12 (4,7)	245	k. A. 29 (11,8)	RR: 0,40 [0,21; 0,76] 0,004
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	n. e. 15 (5,9)	245	n. e. 90 (36,7)	0,13 [0,08; 0,23] < 0,001
Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	k. A. 12 (4,7)	245	k. A. 36 (14,7)	RR: 0,32 [0,17; 0,60] < 0,001
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	n. e. 18 (7,0)	245	n. e. 42 (17,1)	0,38 [0,22; 0,67] < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	k. A. 4 (1,6)	245	k. A. 13 (5,3)	RR: 0,29 [0,10; 0,89] 0,022
Untersuchungen (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) ^c	256	n. e. 26 (10,2)	245	n. e. 55 (22,4)	0,42 [0,26; 0,67] < 0,001
Hypomagnesiämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	k. A. 0 (0)	245	k. A. 10 (4,1)	RR: 0,05 [0,00; 0,77] 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	256	n. e. 33 (12,9)	245	n. e. 18 (7,3)	1,82 [1,02; 3,24] 0,042

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b 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.
c Darin enthalten sind folgende PTs mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	†	Vorteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UE; überwiegend Vorteile in einzelnen spezifischen UE.

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ‡‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 4 950 bis 5 370 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: 8. April 2020):

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. Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	101 243,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	
Cisplatin	2 486,11 €
+ 5-Fluorouracil	928,19 €
+ Cetuximab	73 218,36 €
Gesamt:	76 632,66 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	328,58 € – 421,62 €
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	
Carboplatin	6 858,73 €
+ 5-Fluorouracil	928,19 €
+ Cetuximab	73 218,36 €
Gesamt:	81 005,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. April 2020)



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1 235,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab oder Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab					
Cisplatin oder Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	69,6	5 637,60 €
Cetuximab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3 699,10 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. November 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Ha



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression \geq 1%, Erstlinie, Monotherapie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.03.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.03.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO
Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-501)

Modul 1

(PDF 994,90 kB)

Modul 2

(PDF 703,46 kB)

Modul 3

(PDF 1,03 MB)

Modul 4

(PDF 14,87 MB)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(PDF 326,98 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,00 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda®)

KEYTRUDA ist **als Monotherapie** oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/512/>

02.03.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC), deren Tumore PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Platin und 5-Fluorouracil:

- Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

oder

- Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU

(nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)

oder

- Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie

(nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)

Stand der Information: November 2018

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 02.03.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.29 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.03.2020
 - Mündliche Anhörung: 06.04.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.03.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

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 **23.03.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2019-12-01-D-501*). 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 06.04.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.03.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/512/>

02.03.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Ha

Verfahren vom 15.08.2016 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.02.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.09.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.12.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.12.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.04.2020 um 10:05 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GMBH	23.03.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.03.2020
Roche Pharma AG	18.03.2020
Merck Serono GmbH	20.03.2020
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.03.2020
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.03.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.03.2020
DGHO, DGHNO, DGMKG	23.03.2020

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
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Barth, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Michalski, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Oehler, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Weißflog, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Maschmeyer, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Roche Pharma AG						
Hackmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Köhler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Merck Serono GmbH						
Orlowski, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Flügel, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Enderle, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Renninger, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Kucka, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Friedrich, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

DGHO, DGHNO, DGMKG						
Dietz, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Klinghammer, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	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 der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	23.03.2020
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

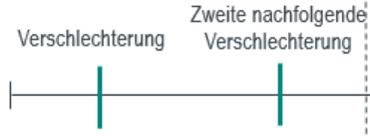
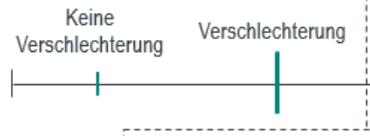
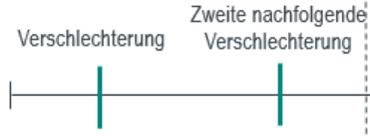
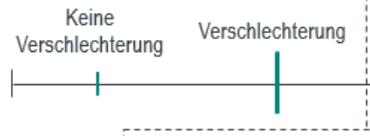
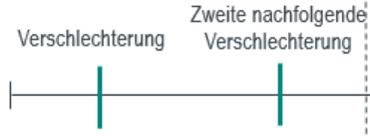
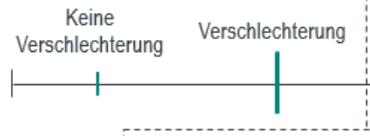
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Generell begrüßen wir die Einschätzung des IQWiG für Pembrolizumab in der Gesamtschau mindestens einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen anzuerkennen.</p> <p>Allerdings unterscheidet das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Pembrolizumab in der Monotherapie bei der Einstufung zum Ausmaß des Zusatznutzens zwischen metastasierenden und (nicht resezierbaren) rezidivierenden Patienten. Für das IQWiG ergebe sich für Patienten mit einer metastasierenden Erkrankung im Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Hingegen sich für Patienten mit rezidivierendem Krankheitsstatus kein Zusatznutzen im Endpunkt Gesamtüberleben ergebe.</p> <p>Der Einschätzung des IQWiG wird nicht gefolgt, den Zusatznutzen von Pembrolizumab in der Monotherapie nach den Merkmalen „metastasierend“ und „rezidivierend“ abzuleiten. Der Zusatznutzen sollte auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet werden:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Konfidenzintervalle der Subgruppen überschneiden sich, was auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab unabhängig vom Krankheitsstatus rezidivierend oder metastasiert hindeutet. Bei den rezidivierenden Patienten handelt es sich um kleine Fallzahlen (rezidivierend: N = 75	<p>In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“ (rezidivierend vs. metastasierend; $p = 0,016$). Für Patienten mit metastasierendem Karzinom zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab als Monotherapie. Für Patienten mit rezidivierendem Karzinom zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Zudem liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“ ($CPS < 20$ vs. $CPS \geq 20$; $p = 0,022$) vor. Für Patienten mit PD-L1 Expression $CPS \geq 20$ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression $CPS < 20$ hingegen liegt kein Unterschied vor. Der G-BA sieht es jedoch vorliegend als gerechtfertigt an, eine Aussage zum Zusatznutzen vorzunehmen, ohne nach dem Merkmal „Krankheitsstatus“ oder „PD-L1 Status“ zu unterteilen.</p> <p>Das Merkmal „Krankheitsstatus“ war kein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Zudem gibt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme an, dass die Subgruppe der metastasierenden Patienten auch Patienten beinhaltet, die eine rezidivierende und metastasierende Erkrankung aufweisen. Letztlich differenzieren auch Leitlinien in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen rezidivierenden bzw. metastasierenden Patienten. Aus diesen Gründen wird von einer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vs. N = 84; metastasierend: N = 179 vs. N = 168 im Pembrolizumab-Arm bzw. Kontrollarm) was zu breiten Konfidenzintervallen mit entsprechender Unsicherheit führt (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,74; 1,45]).</p> <p>2. Die Subgruppe der metastasierenden Patienten beinhaltet Patienten, bei denen eine metastasierende UND rezidivierende Erkrankung vorliegt, d.h. auch rezidivierende Patienten tragen zu dem Zusatznutzen im Gesamtüberleben der metastasierenden Gruppe bei (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,79]; p < 0,001).</p> <p>Aus klinischer Sicht gibt es keinen Anhaltspunkt, dass Patienten mit rezidivierenden Erkrankungen weniger von einer Monotherapie mit Pembrolizumab profitieren würden als Patienten mit rezidivierenden Erkrankungen UND Metastasen. Entsprechend handelt es sich bei dem Merkmal Krankheitsstatus auch nicht um ein Stratifizierungsmerkmal der Studie. Daher sind die beobachteten OS-Ergebnisse in der Untergruppe mit rezidivierenden Erkrankungen wahrscheinlich auf eine kleine Stichprobengröße zurückzuführen bzw. ein Zufallsbefund.</p> <p>Um den Einfluss der Patienten mit einer metastasierenden UND rezidivierenden Erkrankung auf den Interaktionstest zu prüfen, wurde eine weitere Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Dabei wird der</p>	<p>getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach „Krankheitsstatus“ abgesehen.</p> <p>Die Effektmodifikation zum „PD-L1 Status“ anhand des CPS spiegelt sich nicht in den Ergebnissen der zweiten Subgruppenanalyse zum „PD-L1-Status“ anhand des TPS (< 50 % vs. ≥ 50 %) wider. Bei der Subgruppenanalyse zum „PD-L1-Status“ anhand des TPS zeigt sich keine statisch signifikante Interaktion. Der Stellenwert der PD-L1 Expression wird in der Fachwelt kontrovers diskutiert. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist noch nicht geklärt, ob CPS oder TPS das zu bevorzugende Merkmal ist und inwiefern die jeweiligen Trennwerte dieser Merkmale miteinander korrelieren. Aus den genannten Gründen wird bezüglich des „PD-L1-Status“ von einer getrennten Bewertung abgesehen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>metastasierende Krankheitsstatus nur als Fernmetastasierung definiert. Der rezidivierende Krankheitsstatus beinhaltet Patienten mit rezidivierender Erkrankung und zervikaler Lymphknotenausbreitung mit oder ohne Metastasierung. Bei der Untersuchung dieser Subgruppen zeigt sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus ($p = 0,385$). Das bedeutet, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen ist, dass sowohl metastasierende als auch rezidivierende Patienten gleichermaßen von dem Überlebensvorteil von Pembrolizumab profitieren und die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind im Anhang A dargestellt.</p> <p>3. Es lässt sich kein positiver Interaktionstest für das Merkmal Krankheitsstatus im Endpunkt Gesamtüberleben in der Kombinationstherapie von Pembrolizumab beobachten.</p> <p>4. In keinem anderen harten Endpunkt wie den Nebenwirkungen lässt sich dieser Effekt beobachten, sodass der Krankheitsstatus keinen Einfluss auf die signifikanten Vorteile von Pembrolizumab in der Monotherapie hat.</p> <p>Aus Sicht von MSD sollte entsprechend der Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet werden. Die Daten der Studie KEYNOTE-048 zu den patientenrelevanten Endpunkten</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeigen in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab das Sterberisiko beträchtlich bei gleichzeitig signifikant weniger Nebenwirkungen für den Patienten.</p>	
<p>Berücksichtigung der Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten</p> <p>Das IQWiG schließt die Endpunkte in den Kategorien Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität zwar ein, es lägen aber keine verwertbaren Auswertungen aufgrund der Analysemethode „Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung“ vor. Begründet wird dies damit, dass es im fortschreitenden Studienverlauf immer unwahrscheinlicher wird, eine bestätigte Verschlechterung beobachten zu können.</p> <p>Im Nutzendossier wurde die im Studienprotokoll präspezifizierte Analyse dargestellt. Generell begrüßt MSD aber, dass sich die Analysemethodik an der jeweiligen Erkrankung bzw. dem Studienverlauf orientieren sollte.</p> <p>Mit der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung“ wurde im Nutzendossier ein konservativer Ansatz gewählt, um eine Beurteilung der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorzunehmen. Im Rahmen dieser Stellungnahme werden für Pembrolizumab in der Monotherapie Sensitivitätsanalysen für die patientenberichteten</p>	<p>Die Symptomatik bzw. der Gesundheitszustand der Patienten wird in der Studie KEYNOTE 048 durch die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 bzw. die visuelle Analogskala des EQ-5D erhoben.</p> <p>Die hierzu vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen über die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bzw. 7 und 10 Punkte sind jedoch in der vorliegenden Situation nicht verwertbar.</p> <p>Zur Erfassung einer bestätigten Verschlechterung nach Studienbeginn wurden noch mindestens zwei weitere Erhebungen benötigt, um zunächst eine Verschlechterung und anschließend deren Bestätigung erfassen zu können. Zugleich liegen bereits im frühen Studienverlauf hohe Progressionsraten vor, insbesondere im Interventionsarm. Die Erhebung der Fragebögen erfolgte jedoch für die ersten vier 3-Wochen-Zyklen nur einmal pro Zyklus, anschließend nur jeden zweiten Zyklus. Wegen des auf die Progression folgenden Abbruchs der Fragebogenerhebung wird es insbesondere im Interventionsarm immer unwahrscheinlicher, im fortschreitenden Studienverlauf</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Endpunkte nachgereicht, sodass die Endpunkte im vorliegenden Verfahren bewertet werden können (siehe Abbildung 1).</p> <table border="1" data-bbox="138 470 1099 1157"> <thead> <tr> <th data-bbox="138 470 739 518">Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (TTD)</th> <th data-bbox="739 470 1099 518">Anmerkung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="138 550 1099 598">Hauptanalyse</td> </tr> <tr> <td data-bbox="369 606 739 742">  </td> <td data-bbox="739 606 1099 742"> <p>Es liegt eine bestätigte Verschlechterung vor</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="138 758 1099 805">Sensitivitätsanalyse</td> </tr> <tr> <td data-bbox="369 813 739 949">  </td> <td data-bbox="739 813 1099 949"> <p>Es liegt eine bestätigte Verschlechterung vor</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="369 957 739 1093">  </td> <td data-bbox="739 957 1099 1093"> <p>Es liegt eine bestätigte Verschlechterung vor</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="481 1093 963 1141" style="text-align: center;"> <p>Keine weiteren PRO-Auswertungen vorhanden*</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="168 1165 996 1189">*unabhängig davon, aus welchen Gründen keine weiteren PRO-Daten vorliegen und was mit den Patienten danach passiert ist.</p> <p data-bbox="138 1204 1099 1340">Abbildung 1: Darstellung der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung in der Studie KEYNOTE 048 und der in dieser Stellungnahme nachgereichten Sensitivitätsanalyse [eigene Darstellung]</p>	Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (TTD)	Anmerkung	Hauptanalyse			<p>Es liegt eine bestätigte Verschlechterung vor</p>	Sensitivitätsanalyse			<p>Es liegt eine bestätigte Verschlechterung vor</p>		<p>Es liegt eine bestätigte Verschlechterung vor</p>	<p>Keine weiteren PRO-Auswertungen vorhanden*</p>		<p>eine bestätigte Verschlechterung beobachten zu können. Daher werden die Ergebnisse im vorliegenden Fall als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 048 von den Patienten berichtet und mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben.</p> <p>Für die vorgelegten Responderanalysen gelten dabei die gleichen zuvor beschriebenen Limitationen, sodass die Ergebnisse ebenfalls als nicht verwertbar eingeschätzt werden.</p>
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (TTD)	Anmerkung														
Hauptanalyse															
	<p>Es liegt eine bestätigte Verschlechterung vor</p>														
Sensitivitätsanalyse															
	<p>Es liegt eine bestätigte Verschlechterung vor</p>														
	<p>Es liegt eine bestätigte Verschlechterung vor</p>														
<p>Keine weiteren PRO-Auswertungen vorhanden*</p>															

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden werden die Hauptanalyse und die nachgereichte Sensitivitätsanalyse erläutert:</p> <p>Hauptanalyse:</p> <p>Die bestätigte Verschlechterung ist definiert als die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte von Baseline <u>UND</u> einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung um mind. 10 Punkte.</p> <p>Sensitivitätsanalyse:</p> <p>Die bestätigte Verschlechterung ist definiert als die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mind. 10 Punkte von Baseline <u>UND</u> einer nachfolgenden Bestätigung dieser Verschlechterung um mind. 10 Punkte (identisch mit Hauptanalyse).</p> <p>Des Weiteren wird eine Verschlechterung als bestätigt angesehen, wenn ein Patient sich zur letzten verfügbaren Erhebung um 10 Punkte verschlechtert. Entsprechend wird bei der Sensitivitätsanalyse davon ausgegangen, dass das Ende der Studienbehandlung, unabhängig von den Gründen, die Verschlechterung bestätigt.</p> <p>Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse wurden für alle Skalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und der EQ-5D VAS durchgeführt und sind im Detail dem Anhang B zu entnehmen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterstützen die im Dossier Modul 4A dargestellte Hauptanalyse:</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und H&N35: In der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ kann weiterhin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gezeigt werden und in der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ weiterhin ein Vorteil zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In den Symptomskalen „Verstopfung“ und „Nahrungsergänzungsmittelaufnahme“ können zwar keine signifikanten Unterschiede mehr beobachtet werden, dennoch liegt der Effektschätzer weiterhin zugunsten von Pembrolizumab. In den restlichen Skalen liegen für die Sensitivitätsanalyse sowie für die Hauptanalyse keine signifikanten Ergebnisse vor.• Gesundheitszustand: In der Sensitivitätsanalyse der EQ-5D VAS liegt wie bei der Hauptanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.• Gesundheitsbezogene Lebensqualität: In der Sensitivitätsanalyse der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 liegen wie bei der Hauptanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. <p>Zusätzlich zur Sensitivitätsanalyse wird ergänzend im Anhang B eine Übersicht der Gründe für die Zensurierung bzw. die bestätigte Verschlechterung für jede Skala dargestellt.</p> <p>Es lässt sich beobachten, dass die Mehrheit der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung hatte, die durch eine</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. Knapp 90% der Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt hatten und keine weitere PRO Visite hatten, verstarben anschließend. Daher ist nicht anzunehmen, dass sich die Verschlechterung vor dem Tod nochmal verbessert. Nur ein geringer Anteil der Patienten hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.</p> <p>Aus Sicht von MSD können die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsgezogenen Lebensqualität durch die nachgereichte Sensitivitätsanalyse nun bewertet werden. Die nachgereichte Sensitivitätsanalyse bestätigt dabei die Ergebnisse der Hauptanalyse. In der Gesamtschau ergibt sich nach Auffassung von MSD ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab das Sterberisiko beträchtlich bei gleichzeitig bedeutsamer und signifikanter Vermeidung von Nebenwirkungen. 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.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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)
S 58, Zeile 10ff	<p>Symptomskalen mit Ja-nein-Abfragen und unterschiedliche Zuordnung von Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG schließt einige Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 („Schmerzmittleinnahme“, „Nahrungsergänzungsmittleinnahme“, „Ernährungssondeneinsatz“, „Gewichtsverlust“ und „Gewichtszunahme“) in der vorliegenden Nutzenbewertung aus, da diese durch Ja-nein-Abfragen erfasst werden.</p> <p>Die Skalen „Probleme in der Öffentlichkeit zu essen“, „Probleme mit Sozialkontakten“ und „verminderte Sexualität“ werden in der vorliegenden Nutzenbewertung durch das IQWiG der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der EORTC QLQ-H&N35 ist ein validierter Fragebogen. Die EORTC Gruppe klassifiziert alle 18 Skalen des Fragebogens</p>	<p>Die Symptomatik bzw. der Gesundheitszustand der Patienten wird in der Studie KEYNOTE 048 durch die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 bzw. die visuelle Analogskala des EQ-5D erhoben.</p> <p>Die hierzu vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen über die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bzw. 7 und 10 Punkte sind jedoch in der vorliegenden Situation</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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>als Symptomskalen. Dementsprechend erfolgte im vorliegenden Nutzendossier die Auswertung des Fragebogens gemäß der Einordnung der EORTC Gruppe.</p> <p>Die mittels Ja-nein-Abfrage erfassten Skalen „Schmerzmittleinnahme“, „Nahrungsergänzungsmittleinnahme“, „Ernährungssondeneinsatz“, „Gewichtsverlust“ und „Gewichtszunahme“ sind Bestandteil des validierten Fragebogens. Sie können gemäß EORTC Gruppe als optional betrachtet werden und weggelassen werden, wenn Daten auf andere Weise zuverlässig erfasst werden können. Kliniker sind sich jedoch möglicherweise nicht immer der Verwendung von Schmerzmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln bewusst, die vom Patienten verwendet werden (1, 2).</p> <p>Aus diesem Grund sind die Skalen immer noch im Fragebogen enthalten und sollten aus Sicht von MSD berücksichtigt werden.</p>	<p>nicht verwertbar.</p> <p>Zur Erfassung einer bestätigten Verschlechterung nach Studienbeginn wurden noch mindestens zwei weitere Erhebungen benötigt, um zunächst eine Verschlechterung und anschließend deren Bestätigung erfassen zu können. Zugleich liegen bereits im frühen Studienverlauf hohe Progressionsraten vor, insbesondere im Interventionsarm. Die Erhebung der Fragebögen erfolgte jedoch für die ersten vier 3-Wochen-Zyklen nur einmal pro Zyklus, anschließend nur jeden zweiten Zyklus. Wegen des auf die Progression folgenden Abbruchs der Fragebogenerhebung wird es insbesondere im Interventionsarm immer unwahrscheinlicher, im fortschreitenden Studienverlauf eine bestätigte Verschlechterung beobachten zu können. Daher werden die Ergebnisse im vorliegenden Fall als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie</p>

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)
S. 58, Zeile 23ff	<p>Validität der MID für die EQ-5D VAS</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG ist die Arbeit von Pickert et al. nicht geeignet, um die Validität einer MID für den EQ-5D zu zeigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, international anerkannter, standardisierter und validierter Fragebogen zur Erfassung des individuellen Gesundheitsstatus (3, 4), welcher in einer Vielzahl von jeweils kulturell angepassten Sprachversionen vorliegt und auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (5).</p> <p>Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und 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>KEYNOTE 048 von den Patienten berichtet und mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben.</p> <p>Für die vorgelegten Responderanalysen gelten dabei die gleichen zuvor beschriebenen Limitationen, sodass die Ergebnisse ebenfalls als nicht verwertbar eingeschätzt werden.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller 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 (6). Die EQ-5D VAS wurde auch bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und berücksichtigt (7-10).</p> <p>Die durch Pickard et al. (6) identifizierten MIDs stellen die heute best verfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der 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.</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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)
S. 55, Zeile 12ff	<p>Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG schließt den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht ein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ in der Nutzenbewertung aus folgenden Gründen zu berücksichtigen: Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Für Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region stellt eine</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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>Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle dar, da die Symptome hier mit schwerwiegenden Folgen einhergehen.</p> <p>Im Olaparib Verfahren vom September 2015 stellt der G-BA fest: „Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, 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“ (11).</p>	

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. Verfügbar unter: http://www.eortc.be/gol/files/ScoringInstructions/HN35_summary.pdf. [Zugriff am: 30.01.2019].
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. 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.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom). 2016. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>. [Zugriff am: 13.03.2020].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich). 2017. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/>. [Zugriff am: 13.03.2020].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). 2018. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>. [Zugriff am: 13.03.2020].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf). 2018. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>. [Zugriff am: 13.03.2020].
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Olaparib. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf. [Zugriff am: 13.03.2020].

Anhang A

Subgruppenanalyse für das Merkmal Krankheitsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben

Nachfolgend wird ergänzend zu den in Modul 4A eingereichten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben eine weitere Subgruppenanalyse dargestellt. Für diese Subgruppenanalyse werden nun die Patienten, die eine metastasierende UND rezidivierende Erkrankung haben, dem Merkmal „rezidivierend“ zugeordnet.

Tabelle 1: Subgruppenanalyse für das modifizierte Subgruppenmerkmal Krankheitsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab			Cetuximab + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapy ^b		p-Value for Interaction Test (I ²)
	N ^c	Patients with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	N ^c	Patients with Event n (%)	Median Time ^d in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio ^e [95 %-CI]	p-Value ^{e,f}	
Overall Survival									
Disease Status ^g									
Metastatic	71	56 (78.9)	12.3 [8.6; 20.1]	64	55 (85.9)	10.2 [8.6; 15.7]	0.89 [0.60; 1.31]	0.543	0.385 (0.00 %)
Recurrent	183	140 (76.5)	11.8 [10.2; 13.8]	188	172 (91.5)	10.3 [8.8; 11.5]	0.73 [0.58; 0.91]	0.006	

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: intention-to-treat population with CPS≥1
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method
e: Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG, HPV status and PD-L1 status. In case the event count in any stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status->PD-L1 status until event count in every stratum is ≥5
f: Two-sided p-value (Wald test)
g: Metastatic disease status is defined as distant metastatic disease only, and recurrent disease status is defined as locally recurrent disease and disease that spread to cervical lymph nodes with or without distant metastases
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Anhang B

Sensitivitätsanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Nachfolgend werden ergänzend zu den in Modul 4A eingereichten Analysen zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-H&N35 und der Visuellen Analogskala des EQ-5D eine Sensitivitätsanalyse für die Analysen der „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab			Cetuximab + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapy ^b	
	N ^c	Patients with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	N ^c	Patients with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^{f,g}
EORTC QLQ-C30 symptom scales (10 points)								
Fatigue	252	139 (55.2)	3.4 [2.1; 4.9]	238	128 (53.8)	4.6 [3.4; 5.7]	1.05 [0.83; 1.34]	0.670
Nausea and vomiting	252	72 (28.6)	13.7 [8.5; -]	238	85 (35.7)	8.8 [7.4; -]	0.71 [0.52; 0.98]	0.035
Pain	252	105 (41.7)	7.9 [5.4; 24.4]	238	80 (33.6)	9.4 [7.6; 11.6]	1.33 [0.99; 1.78]	0.061
Dyspnoea	252	90 (35.7)	9.9 [7.0; -]	238	73 (30.7)	9.4 [7.5; -]	1.22 [0.89; 1.68]	0.211
Insomnia	252	89 (35.3)	11.1 [8.0; -]	238	53 (22.3)	14.4 [10.6; -]	1.70 [1.20; 2.39]	0.003
Appetite loss	252	97 (38.5)	7.9 [6.3; 24.0]	238	81 (34.0)	9.4 [7.2; -]	1.01 [0.75; 1.37]	0.936
Constipation	252	65 (25.8)	24.8 [12.5; -]	238	68 (28.6)	12.3 [11.0; -]	0.78 [0.55; 1.10]	0.153
Diarrhea	252	53 (21.0)	Not reached [12.0; -]	238	54 (22.7)	14.4 [10.6; -]	0.84 [0.57; 1.24]	0.393
Financial difficulties	252	57 (22.6)	15.9 [14.4; -]	238	58 (24.4)	Not reached [11.8; -]	0.81 [0.56; 1.17]	0.266
EORTC QLQ-H&N35 symptom scales (10 points)								
Pain	253	65 (25.7)	Not reached [11.9; -]	238	68 (28.6)	11.8 [9.8; 26.2]	0.87 [0.61; 1.22]	0.416
Swallowing	253	82 (32.4)	11.1 [9.0; -]	238	69 (29.0)	10.6 [7.9; -]	1.15 [0.83; 1.60]	0.388
Senses problems	253	108 (42.7)	6.2 [4.9; 10.4]	238	86 (36.1)	11.0 [6.7; 26.2]	1.22 [0.92; 1.63]	0.168
Speech problems	253	108 (42.7)	6.7 [4.8; 12.5]	238	93 (39.1)	9.3 [6.1; 11.8]	1.13 [0.86; 1.50]	0.375
Trouble with social eating	253	87 (34.4)	10.5 [6.7; -]	238	62 (26.1)	14.4 [10.6; -]	1.34 [0.97; 1.86]	0.079
Trouble with social contact	253	87 (34.4)	11.4 [8.1; -]	238	86 (36.1)	8.4 [6.3; -]	0.87 [0.64; 1.18]	0.374

Study: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab			Cetuximab + Chemotherapy ^b			Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapy ^b	
	N ^c	Patients with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	N ^c	Patients with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^{f,g}
Less sexuality	251	98 (39.0)	8.3 [6.1; -]	238	96 (40.3)	6.3 [4.4; 13.2]	0.91 [0.68; 1.20]	0.496
Teeth	253	59 (23.3)	24.8 [24.8; -]	238	59 (24.8)	26.2 [10.3; 26.2]	0.99 [0.69; 1.43]	0.963
Opening mouth	253	77 (30.4)	Not reached [8.3; -]	238	61 (25.6)	12.1 [10.4; -]	1.22 [0.87; 1.71]	0.259
Dry mouth	253	73 (28.9)	24.1 [10.0; -]	238	80 (33.6)	12.5 [6.2; 26.2]	0.84 [0.61; 1.16]	0.294
Sticky saliva	253	90 (35.6)	11.8 [7.0; 24.0]	238	74 (31.1)	26.2 [7.7; 26.2]	1.23 [0.90; 1.68]	0.198
Coughing	253	74 (29.2)	14.8 [10.4; -]	238	62 (26.1)	12.5 [9.4; -]	1.12 [0.79; 1.58]	0.519
Felt ill	253	88 (34.8)	11.9 [7.9; -]	238	69 (29.0)	10.6 [7.6; -]	1.13 [0.82; 1.56]	0.439
Pain killers	253	29 (11.5)	Not reached [-; -]	238	27 (11.3)	Not reached [14.8; -]	1.05 [0.61; 1.79]	0.870
Nutritional supplements	253	38 (15.0)	Not reached [-; -]	238	52 (21.8)	20.1 [11.7; -]	0.68 [0.44; 1.05]	0.081
Feeding tube	253	25 (9.9)	Not reached [-; -]	238	21 (8.8)	Not reached [-; -]	1.17 [0.65; 2.10]	0.600
Weight loss	253	60 (23.7)	15.9 [13.7; -]	238	44 (18.5)	Not reached [-; -]	1.23 [0.83; 1.83]	0.302
Weight gain	253	63 (24.9)	Not reached [9.5; -]	238	73 (30.7)	9.3 [7.8; -]	0.78 [0.56; 1.10]	0.164
EQ-5D (7 points)								
VAS	254	114 (44.9)	7.4 [4.9; 9.0]	238	100 (42.0)	6.8 [5.7; 7.6]	1.03 [0.78; 1.35]	0.849
EQ-5D (10 points)								
VAS	254	103 (40.6)	7.8 [5.3; 15.9]	238	86 (36.1)	7.6 [6.4; -]	1.11 [0.83; 1.48]	0.493

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS \geq 1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more increase from baseline with confirmation for the EORTC QLQ symptom scores and the first onset of 10 (7) points or more decrease from baseline with confirmation for the EQ-5D VAS score. In addition, an onset of 10 points or more increase from baseline for the EORTC QLQ symptom scores at last assessment and an onset of 10 (7) points or more decrease from baseline for the EQ-5D VAS score at last assessment is also conservatively considered as a true deterioration
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on stratified Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), HPV status (Positive vs. Negative) and PD-L1 status (Strongly Positive vs. Not Strongly Positive)
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 35 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visual Analog Scale.

Übersicht der Gründe für eine Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Nachfolgend werden ergänzend zu den in Modul 4A eingereichten Analysen zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-H&N35 und der Visuellen Analogskala des EQ-5D eine Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung für die Analysen der „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ dargestellt.

EORTC QLQ-C30

Erschöpfung

Tabelle 3: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Endpoints		
Event Description		
Fatigue	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	113 (44.8)	110 (46.2)
Deterioration confirmed by adjacent record	96 (38.1)	95 (39.9)
Deterioration at last assessment followed by death	40 (15.9)	31 (13.0)
Deterioration at last assessment not followed by death	3 (1.2)	2 (0.8)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 wurden 113 Patienten (44,8 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 96 Patienten (38,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 40 Patienten (15,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 110 Patienten (46,2 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 95 Patienten (39,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 31 Patienten (13,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Nausea and vomiting	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	180 (71.4)	153 (64.3)
Deterioration confirmed by adjacent record	40 (15.9)	62 (26.1)
Deterioration at last assessment followed by death	28 (11.1)	21 (8.8)
Deterioration at last assessment not followed by death	4 (1.6)	2 (0.8)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019 b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 wurden 180 Patienten (71,4 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 40 Patienten (15,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 28 Patienten (11,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 4 Patienten (1,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 153 Patienten (64,3 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 62 Patienten (26,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 21 Patienten (8,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Schmerzen

Tabelle 5: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Pain	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	147 (58.3)	158 (66.4)
Deterioration confirmed by adjacent record	66 (26.2)	48 (20.2)
Deterioration at last assessment followed by death	35 (13.9)	30 (12.6)
Deterioration at last assessment not followed by death	4 (1.6)	2 (0.8)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 wurden 147 Patienten (58,3 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 66 Patienten (26,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 35 Patienten (13,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 4 Patienten (1,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 158 Patienten (66,4 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 48 Patienten (20,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 30 Patienten (12,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Atemnot (Dyspnoe)

Tabelle 6: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Dyspnoea	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	162 (64.3)	165 (69.3)
Deterioration confirmed by adjacent record	54 (21.4)	40 (16.8)
Deterioration at last assessment followed by death	33 (13.1)	31 (13.0)
Deterioration at last assessment not followed by death	3 (1.2)	2 (0.8)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 wurden 162 Patienten (64,3 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 54 Patienten (21,4 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 33 Patienten (13,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 165 Patienten (69,3 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 40 Patienten (16,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 31 Patienten (13,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Schlaflosigkeit

Tabelle 7: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Insomnia	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	163 (64.7)	185 (77.7)
Deterioration confirmed by adjacent record	61 (24.2)	28 (11.8)
Deterioration at last assessment followed by death	23 (9.1)	25 (10.5)
Deterioration at last assessment not followed by death	5 (2.0)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 wurden 163 Patienten (64,7 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 61 Patienten (24,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 23 Patienten (9,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 5 Patienten (2,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 185 Patienten (77,7 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 28 Patienten (11,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 25 Patienten (10,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 0 Patienten (0,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Appetitverlust

Tabelle 8: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Appetite loss	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	155 (61.5)	157 (66.0)
Deterioration confirmed by adjacent record	66 (26.2)	62 (26.1)
Deterioration at last assessment followed by death	26 (10.3)	17 (7.1)
Deterioration at last assessment not followed by death	5 (2.0)	2 (0.8)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 wurden 155 Patienten (61,5 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 66 Patienten (26,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 26 Patienten (10,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 5 Patienten (2,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 157 Patienten (66,0 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 62 Patienten (26,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 17 Patienten (7,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Verstopfung

Tabelle 9: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Constipation	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	187 (74.2)	170 (71.4)
Deterioration confirmed by adjacent record	37 (14.7)	50 (21.0)
Deterioration at last assessment followed by death	25 (9.9)	17 (7.1)
Deterioration at last assessment not followed by death	3 (1.2)	1 (0.4)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 wurden 187 Patienten (74,2 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 37 Patienten (14,7 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 25 Patienten (9,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 170 Patienten (71,4 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 50 Patienten (21,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 17 Patienten (7,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 1 Patient (0,4 %) hatte eine klinisch relevante Verschlechterung und hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Tabelle 10: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Diarrhea	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	199 (79.0)	184 (77.3)
Deterioration confirmed by adjacent record	29 (11.5)	36 (15.1)
Deterioration at last assessment followed by death	19 (7.5)	17 (7.1)
Deterioration at last assessment not followed by death	5 (2.0)	1 (0.4)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019 b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 wurden 199 Patienten (79,0 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 29 Patienten (11,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 19 Patienten (7,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 5 Patienten (2,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 184 Patienten (77,3 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 36 Patienten (15,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 17 Patienten (7,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 1 Patient (0,4 %) hatte eine klinisch relevante Verschlechterung und hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Finanzielle Schwierigkeiten (ergänzend)

Tabelle 11: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Financial difficulties	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	195 (77.4)	180 (75.6)
Deterioration confirmed by adjacent record	34 (13.5)	45 (18.9)
Deterioration at last assessment followed by death	17 (6.7)	10 (4.2)
Deterioration at last assessment not followed by death	6 (2.4)	3 (1.3)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 wurden 195 Patienten (77,4 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 34 Patienten (13,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 17 Patienten (6,7 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 6 Patienten (2,4 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 180 Patienten (75,6 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 45 Patienten (18,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 10 Patienten (4,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

EORTC QLQ-H&N35

Schmerzen

Tabelle 12: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Pain	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	188 (74.3)	170 (71.4)
Deterioration confirmed by adjacent record	42 (16.6)	43 (18.1)
Deterioration at last assessment followed by death	20 (7.9)	24 (10.1)
Deterioration at last assessment not followed by death	3 (1.2)	1 (0.4)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-H&N35 wurden 188 Patienten (74,3 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 42 Patienten (16,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 20 Patienten (7,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 170 Patienten (71,4 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 43 Patienten (18,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 24 Patienten (10,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 1 Patient (0,4 %) hatte eine klinisch relevante Verschlechterung und hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Schluckprobleme

Tabelle 13: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Schluckprobleme des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Swallowing	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	171 (67.6)	169 (71.0)
Deterioration confirmed by adjacent record	52 (20.6)	44 (18.5)
Deterioration at last assessment followed by death	28 (11.1)	25 (10.5)
Deterioration at last assessment not followed by death	2 (0.8)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Schluckprobleme des EORTC QLQ-H&N35 wurden 171 Patienten (67,6 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 52 Patienten (20,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 28 Patienten (11,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 169 Patienten (71,0 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 44 Patienten (18,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 25 Patienten (10,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 0 Patienten (0,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Gefühlsstörungen

Tabelle 14: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Gefühlsstörungen des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Senses problems	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	145 (57.3)	152 (63.9)
Deterioration confirmed by adjacent record	67 (26.5)	66 (27.7)
Deterioration at last assessment followed by death	36 (14.2)	18 (7.6)
Deterioration at last assessment not followed by death	5 (2.0)	2 (0.8)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Gefühlsstörungen des EORTC QLQ-H&N35 wurden 145 Patienten (57,3 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 67 Patienten (26,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 36 Patienten (14,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 5 Patienten (2,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 152 Patienten (63,9 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 66 Patienten (27,7 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 18 Patienten (7,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Sprachprobleme

Tabelle 15: Übersicht der Gründe für die Zensurierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Sprachprobleme des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Speech problems	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	145 (57.3)	145 (60.9)
Deterioration confirmed by adjacent record	74 (29.2)	62 (26.1)
Deterioration at last assessment followed by death	32 (12.6)	28 (11.8)
Deterioration at last assessment not followed by death	2 (0.8)	3 (1.3)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Sprachprobleme des EORTC QLQ-H&N35 wurden 145 Patienten (57,3 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 74 Patienten (29,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 32 Patienten (12,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 145 Patienten (60,9 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 62 Patienten (26,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 28 Patienten (11,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Probleme in der Öffentlichkeit zu essen

Tabelle 16: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu essen des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Trouble with social eating	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	166 (65.6)	176 (73.9)
Deterioration confirmed by adjacent record	58 (22.9)	44 (18.5)
Deterioration at last assessment followed by death	27 (10.7)	18 (7.6)
Deterioration at last assessment not followed by death	2 (0.8)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Probleme in der Öffentlichkeit zu essen des EORTC QLQ-H&N35 wurden 166 Patienten (65,6 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 58 Patienten (22,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 27 Patienten (10,7 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 176 Patienten (73,9 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 44 Patienten (18,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 18 Patienten (7,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 0 Patienten (0,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Probleme mit Sozialkontakten

Tabelle 17: Übersicht der Gründe für die Zensurierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Trouble with social contact	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	166 (65.6)	152 (63.9)
Deterioration confirmed by adjacent record	52 (20.6)	56 (23.5)
Deterioration at last assessment followed by death	34 (13.4)	27 (11.3)
Deterioration at last assessment not followed by death	1 (0.4)	3 (1.3)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Probleme mit Sozialkontakten des EORTC QLQ-H&N35 wurden 166 Patienten (65,6 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 52 Patienten (20,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 34 Patienten (13,4 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 1 Patient (0,4 %) hatte eine klinisch relevante Verschlechterung und hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 152 Patienten (63,9 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 56 Patienten (23,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 27 Patienten (11,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Verminderte Sexualität

Tabelle 18: Übersicht der Gründe für die Zensurierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Verminderte Sexualität des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 251	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Less sexuality	251 (100.0)	238 (100.0)
Censored	153 (61.0)	142 (59.7)
Deterioration confirmed by adjacent record	63 (25.1)	71 (29.8)
Deterioration at last assessment followed by death	33 (13.1)	23 (9.7)
Deterioration at last assessment not followed by death	2 (0.8)	2 (0.8)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Verminderte Sexualität des EORTC QLQ-H&N35 wurden 153 Patienten (61,0 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 63 Patienten (25,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 33 Patienten (13,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 142 Patienten (59,7 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 71 Patienten (29,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 23 Patienten (9,7 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Zahnprobleme

Tabelle 19: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Zahnprobleme des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Teeth	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	194 (76.7)	179 (75.2)
Deterioration confirmed by adjacent record	40 (15.8)	38 (16.0)
Deterioration at last assessment followed by death	15 (5.9)	19 (8.0)
Deterioration at last assessment not followed by death	4 (1.6)	2 (0.8)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019 b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Zahnprobleme des EORTC QLQ-H&N35 wurden 194 Patienten (76,7 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 40 Patienten (15,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 15 Patienten (5,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 4 Patienten (1,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 179 Patienten (75,2 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 38 Patienten (16,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 19 Patienten (8,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Probleme beim Mundöffnen

Tabelle 20: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Probleme beim Mundöffnen des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Opening mouth	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	176 (69.6)	177 (74.4)
Deterioration confirmed by adjacent record	53 (20.9)	45 (18.9)
Deterioration at last assessment followed by death	22 (8.7)	15 (6.3)
Deterioration at last assessment not followed by death	2 (0.8)	1 (0.4)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Probleme beim Mundöffnen des EORTC QLQ-H&N35 wurden 176 Patienten (69,6 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 53 Patienten (20,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 22 Patienten (8,7 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 177 Patienten (74,4 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 45 Patienten (18,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 15 Patienten (6,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 1 Patient (0,4 %) hatte eine klinisch relevante Verschlechterung und hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Mundtrockenheit

Tabelle 21: Übersicht der Gründe für die Zensurierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Dry mouth	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	180 (71.1)	158 (66.4)
Deterioration confirmed by adjacent record	45 (17.8)	56 (23.5)
Deterioration at last assessment followed by death	26 (10.3)	21 (8.8)
Deterioration at last assessment not followed by death	2 (0.8)	3 (1.3)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-H&N35 wurden 180 Patienten (71,1 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 45 Patienten (17,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 26 Patienten (10,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 158 Patienten (66,4 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 56 Patienten (23,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 21 Patienten (8,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Klebriger Speichel

Tabelle 22: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Klebriger Speichel des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Sticky saliva	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	163 (64.4)	164 (68.9)
Deterioration confirmed by adjacent record	66 (26.1)	47 (19.7)
Deterioration at last assessment followed by death	21 (8.3)	23 (9.7)
Deterioration at last assessment not followed by death	3 (1.2)	4 (1.7)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Klebriger Speichel des EORTC QLQ-H&N35 wurden 163 Patienten (64,4 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 66 Patienten (26,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 21 Patienten (8,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 164 Patienten (68,9 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 47 Patienten (19,7 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 23 Patienten (9,7 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 4 Patienten (1,7 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Husten

Tabelle 23: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Coughing	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	179 (70.8)	176 (73.9)
Deterioration confirmed by adjacent record	48 (19.0)	41 (17.2)
Deterioration at last assessment followed by death	24 (9.5)	18 (7.6)
Deterioration at last assessment not followed by death	2 (0.8)	3 (1.3)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019 b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-H&N35 wurden 179 Patienten (70,8 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 48 Patienten (19,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 24 Patienten (9,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 176 Patienten (73,9 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 41 Patienten (17,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 18 Patienten (7,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Krankheitsgefühl

Tabelle 24: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Krankheitsgefühl des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Felt ill	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	165 (65.2)	169 (71.0)
Deterioration confirmed by adjacent record	52 (20.6)	40 (16.8)
Deterioration at last assessment followed by death	31 (12.3)	26 (10.9)
Deterioration at last assessment not followed by death	5 (2.0)	3 (1.3)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019 b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Krankheitsgefühl des EORTC QLQ-H&N35 wurden 165 Patienten (65,2 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 52 Patienten (20,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 31 Patienten (12,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 5 Patienten (2,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 169 Patienten (71,0 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 40 Patienten (16,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 26 Patienten (10,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Schmerzmittleinnahme

Tabelle 25: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Schmerzmittelinnahme des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Pain killers	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	224 (88.5)	211 (88.7)
Deterioration confirmed by adjacent record	22 (8.7)	22 (9.2)
Deterioration at last assessment followed by death	6 (2.4)	4 (1.7)
Deterioration at last assessment not followed by death	1 (0.4)	1 (0.4)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Schmerzmittelinnahme des EORTC QLQ-H&N35 wurden 224 Patienten (88,5 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 22 Patienten (8,7 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 6 Patienten (2,4 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 1 Patient (0,4 %) hatte eine klinisch relevante Verschlechterung und hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 211 Patienten (88,7 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 22 Patienten (9,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 4 Patienten (1,7 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 1 Patient (0,4 %) hatte eine klinisch relevante Verschlechterung und hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Nahrungsergänzungsmittelaufnahme

Tabelle 26: Übersicht der Gründe für die Zensurierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Nutritional supplements	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	215 (85.0)	186 (78.2)
Deterioration confirmed by adjacent record	26 (10.3)	41 (17.2)
Deterioration at last assessment followed by death	11 (4.3)	9 (3.8)
Deterioration at last assessment not followed by death	1 (0.4)	2 (0.8)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme des EORTC QLQ-H&N35 wurden 215 Patienten (85,0 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensuriert. 26 Patienten (10,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 11 Patienten (4,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 1 Patient (0,4 %) hatte eine klinisch relevante Verschlechterung und hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 186 Patienten (78,2 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensuriert. 41 Patienten (17,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 9 Patienten (3,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Ernährungssondeneinsatz

Tabelle 27: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Ernährungssondeneinsatz des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Feeding tube	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	228 (90.1)	217 (91.2)
Deterioration confirmed by adjacent record	14 (5.5)	15 (6.3)
Deterioration at last assessment followed by death	10 (4.0)	6 (2.5)
Deterioration at last assessment not followed by death	1 (0.4)	0 (0.0)

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Ernährungssondeneinsatz des EORTC QLQ-H&N35 wurden 228 Patienten (90,1 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 14 Patienten (5,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 10 Patienten (4,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 1 Patient (0,4 %) hatte eine klinisch relevante Verschlechterung und hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 217 Patienten (91,2 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 15 Patienten (6,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 6 Patienten (2,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 0 Patienten (0,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Gewichtsabnahme

Tabelle 28: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Gewichtsabnahme des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab	Cetuximab + Chemotherapy ^b
Event Description	N ^c = 253	N ^c = 238
Weight loss	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	193 (76.3)	194 (81.5)
Deterioration confirmed by adjacent record	35 (13.8)	31 (13.0)
Deterioration at last assessment followed by death	20 (7.9)	10 (4.2)
Deterioration at last assessment not followed by death	5 (2.0)	3 (1.3)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Gewichtsabnahme des EORTC QLQ-H&N35 wurden 193 Patienten (76,3 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 35 Patienten (13,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 20 Patienten (7,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 5 Patienten (2,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 194 Patienten (81,5 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 31 Patienten (13,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 10 Patienten (4,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Gewichtszunahme

Tabelle 29: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Symptomskala Gewichtszunahme des EORTC QLQ-H&N35 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 253	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Weight gain	253 (100.0)	238 (100.0)
Censored	190 (75.1)	165 (69.3)
Deterioration confirmed by adjacent record	45 (17.8)	61 (25.6)
Deterioration at last assessment followed by death	14 (5.5)	11 (4.6)
Deterioration at last assessment not followed by death	4 (1.6)	1 (0.4)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019 b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Symptomskala Gewichtszunahme des EORTC QLQ-H&N35 wurden 190 Patienten (75,1 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 45 Patienten (17,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 14 Patienten (5,5 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 4 Patienten (1,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 165 Patienten (69,3 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 61 Patienten (25,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 11 Patienten (4,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 1 Patient (0,4 %) hatte eine klinisch relevante Verschlechterung und hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

EQ-5D VAS

7 Punkte

Tabelle 30: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ des EQ-5D VAS (7 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 254	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Endpoints		
Event Description		
VAS	254 (100.0)	238 (100.0)
Censored	140 (55.1)	138 (58.0)
Deterioration confirmed by adjacent record	69 (27.2)	65 (27.3)
Deterioration at last assessment followed by death	41 (16.1)	34 (14.3)
Deterioration at last assessment not followed by death	4 (1.6)	1 (0.4)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der visuellen Analogskala der EQ-5D VAS (7 Punkte) wurden 140 Patienten (55,1 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 69 Patienten (27,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 41 Patienten (16,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 4 Patienten (1,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 138 Patienten (58,0 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 65 Patienten (27,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 34 Patienten (14,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 1 Patient (0,4 %) hatte eine klinisch relevante Verschlechterung und hat die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

10 Punkte

Tabelle 31: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ des EQ-5D VAS (10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 254	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
VAS	254 (100.0)	238 (100.0)
Censored	151 (59.4)	152 (63.9)
Deterioration confirmed by adjacent record	58 (22.8)	53 (22.3)
Deterioration at last assessment followed by death	43 (16.9)	33 (13.9)
Deterioration at last assessment not followed by death	2 (0.8)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019 b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der visuellen Analogskala der EQ-5D VAS (10 Punkte) wurden 151 Patienten (59,4 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 58 Patienten (22,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 43 Patienten (16,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 152 Patienten (63,9 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 53 Patienten (22,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 33 Patienten (13,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 0 Patienten (0,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Sensitivitätsanalyse des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nachfolgend werden ergänzend zu den in Modul 4A eingereichten Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 eine Sensitivitätsanalyse für die Analysen der „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ dargestellt.

Table 32: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a	Pembrolizumab		Cetuximab + Chemotherapy ^b		Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapy ^b		
	N ^c	Patients with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	N ^c	Patients with Event ^d n (%)	Median Time ^e in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI] p-Value ^{f,g}
EORTC QLQ-C30 functional scales (10 points)							
Global health status/QoL	252	94 (37.3)	9.9 [6.5; -]	238	84 (35.3)	9.4 [6.3; -]	1.04 [0.77; 1.40] 0.804
Physical functioning	252	114 (45.2)	7.4 [4.9; 11.1]	238	101 (42.4)	6.5 [5.1; 9.3]	1.02 [0.78; 1.34] 0.895
Role functioning	252	120 (47.6)	6.2 [3.7; 8.0]	238	114 (47.9)	4.9 [3.7; 6.2]	0.95 [0.73; 1.24] 0.712
Emotional functioning	252	78 (31.0)	Not reached [9.3; -]	238	63 (26.5)	10.6 [8.8; -]	1.17 [0.84; 1.64] 0.359
Cognitive functioning	252	94 (37.3)	10.3 [7.6; -]	238	90 (37.8)	8.0 [7.2; 10.6]	0.95 [0.71; 1.28] 0.739
Social functioning	252	109 (43.3)	7.7 [5.0; 9.7]	238	107 (45.0)	6.5 [5.3; 8.0]	0.87 [0.66; 1.14] 0.305

a: Database Cutoff Date: 25FEB2019
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1
d: True deterioration is defined as the time to first onset of 10 points or more decrease from baseline with confirmation. In addition, an onset of 10 points or more decrease from baseline at last assessment is also conservatively considered as a true deterioration
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method
f: Based on stratified Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), HPV status (Positive vs. Negative) and PD-L1 status (Strongly Positive vs. Not Strongly Positive)
g: Two-sided p-value (Wald test)
5-FU: 5-Fluorouracil; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items; HPV: Human Papillomavirus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life.

Übersicht der Gründe für eine Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nachfolgend werden ergänzend zu den in Modul 4A eingereichten Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 eine Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung für die Analysen der „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ dargestellt.

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 33: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Global health status/QoL	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	158 (62.7)	154 (64.7)
Deterioration confirmed by adjacent record	58 (23.0)	49 (20.6)
Deterioration at last assessment followed by death	33 (13.1)	33 (13.9)
Deterioration at last assessment not followed by death	3 (1.2)	2 (0.8)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm im globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 wurden 158 Patienten (62,7 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 58 Patienten (23,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 33 Patienten (13,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 154 Patienten (64,7 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 49 Patienten (20,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 33 Patienten (13,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Körperliche Funktion

Tabelle 34: Übersicht der Gründe für die Zensurierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Physical functioning	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	138 (54.8)	137 (57.6)
Deterioration confirmed by adjacent record	69 (27.4)	70 (29.4)
Deterioration at last assessment followed by death	38 (15.1)	28 (11.8)
Deterioration at last assessment not followed by death	7 (2.8)	3 (1.3)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019 b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 wurden 138 Patienten (54,8 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 69 Patienten (27,4 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 38 Patienten (15,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 7 Patienten (2,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 137 Patienten (57,6 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 70 Patienten (29,4 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 28 Patienten (11,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Rollenfunktion

Tabelle 35: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Role functioning	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	132 (52.4)	124 (52.1)
Deterioration confirmed by adjacent record	73 (29.0)	87 (36.6)
Deterioration at last assessment followed by death	43 (17.1)	24 (10.1)
Deterioration at last assessment not followed by death	4 (1.6)	3 (1.3)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019 b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 wurden 132 Patienten (52,4 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 73 Patienten (29,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 43 Patienten (17,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 4 Patienten (1,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 124 Patienten (52,1 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 87 Patienten (36,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 24 Patienten (10,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Emotionale Funktion

Tabelle 36: Übersicht der Gründe für die Zensurierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Emotional functioning	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	174 (69.0)	175 (73.5)
Deterioration confirmed by adjacent record	46 (18.3)	33 (13.9)
Deterioration at last assessment followed by death	28 (11.1)	30 (12.6)
Deterioration at last assessment not followed by death	4 (1.6)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 wurden 174 Patienten (69,0 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 46 Patienten (18,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 28 Patienten (11,1 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 4 Patienten (1,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 175 Patienten (73,5 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 33 Patienten (13,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 30 Patienten (12,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 0 Patienten (0,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Kognitive Funktion

Tabelle 37: Übersicht der Gründe für die Zensurierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints Event Description	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Cognitive functioning	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	158 (62.7)	148 (62.2)
Deterioration confirmed by adjacent record	60 (23.8)	60 (25.2)
Deterioration at last assessment followed by death	30 (11.9)	30 (12.6)
Deterioration at last assessment not followed by death	4 (1.6)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019 b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 wurden 158 Patienten (62,7 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 60 Patienten (23,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 30 Patienten (11,9 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 4 Patienten (1,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 148 Patienten (62,2 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 60 Patienten (25,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 30 Patienten (12,6 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 0 Patienten (0,0 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Soziale Funktion

Tabelle 38: Übersicht der Gründe für die Zensierung bzw. der bestätigten Verschlechterung in der Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung“ der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 048 ^a Endpoints	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab N ^c = 252	Cetuximab + Chemotherapy ^b N ^c = 238
Event Description		
Social functioning	252 (100.0)	238 (100.0)
Censored	143 (56.7)	131 (55.0)
Deterioration confirmed by adjacent record	70 (27.8)	78 (32.8)
Deterioration at last assessment followed by death	36 (14.3)	27 (11.3)
Deterioration at last assessment not followed by death	3 (1.2)	2 (0.8)
a: Database Cutoff Date: 25FEB2019		
b: Chemotherapy: Carboplatin or Cisplatin + 5-FU		
c: Number of patients: full analysis set population with CPS≥1.		

Im Pembrolizumab-Arm in der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 wurden 143 Patienten (56,7 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 70 Patienten (27,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 36 Patienten (14,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 3 Patienten (1,2 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

Im Vergleichsarm wurden 131 Patienten (55,0 %) zum Datenschnitt am 25. Februar 2019 zensiert. 78 Patienten (32,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung, die durch eine nachfolgende PRO Visite bestätigt wurde. 27 Patienten (11,3 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und verstarben anschließend und 2 Patienten (0,8 %) hatten eine klinisch relevante Verschlechterung und haben die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Tod beendet.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. März 2020
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, Monotherapie), Nr. 888, A19-100, Version 1.0, Stand: 27.02.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></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 krebsbedingten 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). 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). Trotz Fortschritten in der Diagnostik und Behandlung von HNSCC entwickelt sich bei mehr als 65 % der Patienten eine rezidierte oder metastasierte Erkrankung (oder beides) (3).</p> <p>Der humanisierte monoklonale (IgG4/Kappa-Isotyp) Antikörper 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. PD-1 ist ein inhibitorischer Rezeptor auf T-Lymphozyten. Die Bindung an seinen Liganden PD-L1 bedingt eine Inaktivierung der</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>T-Zellen, die ihre zytotoxische Wirkung nicht entfalten können. PD-L1 wird in vielen Geweben exprimiert. 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. Das Immunsystem des gesunden Organismus beugt Tumorwachstum durch Aktivierung von T-Zellen vor: Die Tumorzellen setzen Proteine frei, die durch Antigen-präsentierende Zellen oder dendritische Zellen als körperfremd erkannt, prozessiert und an die Zelloberfläche präsentiert werden. Dadurch wird die Proliferation verschiedener Subtypen von T-Zellen induziert, die dieses Antigen ebenfalls als fremd erkennen. Entsprechende zytotoxische T-Zellen wandern in den Tumor ein und zerstören die Tumorzellen, während regulatorische oder Suppressor-T-Zellen an den Immuncheckpoints durch einen negativen Feedback-Mechanismus eine überschießende T-Zell-Aktivierung verhindern (3).</p> <p>Auch solide und hämatologische Tumoren exprimieren PD-L1, 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 Antigen-präsentierende 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 (4-6).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bestimmung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe ist als ein prädiktiver Biomarker für bestimmte immunonkologische Behandlungen etabliert. Die Auswertung dieser Bestimmung erfolgt nach verschiedenen Algorithmen: Während mit dem TPS (Tumor Proportion Score) ausschließlich die Expression von PD-L1 <u>auf</u> Tumorzellen bewertet wird, berücksichtigt CPS (Combined Positive Score) neben der Expression von PD-L1 auf Tumorzellen auch die Expression <u>in den</u> Tumor infiltrierenden Immunzellen (3).</p> <p>Pembrolizumab ist u. a. zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidierten HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1);• als Monotherapie zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten HNSCC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen (7). <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab in der folgenden Indikation beurteilt werden: <i>als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1-Expression \geq 1 %.</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. 10</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 39–40</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab</p> <table border="1" data-bbox="300 699 1173 1050"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 699 629 740">Indikation</th> <th data-bbox="629 699 1173 740">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 740 629 1050">Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidivierten Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)^{b,c}</td> <td data-bbox="629 740 1173 1050"> <p>Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU</p> <p>oder</p> <p>Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC)</p> <p>oder</p> <p>Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/ Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC)</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: als Monotherapie</p> <p>c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass in dieser Patientengruppe eine Intervention mit kurativer Zielsetzung Ausnahmefälle darstellt und daher nicht mehr angezeigt ist. Der G-BA geht zudem davon aus, dass ausschließlich Patienten, deren Krankheitsprogression frühestens sechs Monate nach Abschluss einer vorherigen kurativ intendierten Therapie auftrat, für eine platinhaltige Therapie infrage kommen.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; 5-FU: 5-Fluorouracil; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidivierten Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^{b,c}	<p>Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU</p> <p>oder</p> <p>Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC)</p> <p>oder</p> <p>Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/ Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC)</p>	<p>Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. In den als relevant identifizierten internationalen Leitlinien erfolgt teilweise eine umfassende Betrachtung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, teilweise werden aber auch nur bestimmte Lokalisationen adressiert.</p> <p>Trotz der genannten Einschränkungen kann insbesondere aktuellen internationalen Leitlinien übereinstimmend entnommen werden, dass zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eine Therapie mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) empfohlen wird.</p> <p>Die Leitlinien sprechen diese Empfehlung für eine Behandlungssituation aus, in der lokoregionäre Behandlungsmaßnahmen (Operation, Strahlentherapie) bereits ausgeschöpft sind bzw. nicht in Betracht kommen. Eine Differenzierung nach Krankheitsstadium wird für diese therapeutische Option nicht vorgenommen. Der G-BA geht für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich davon aus, dass eine Intervention mit kurativer Zielsetzung Ausnahmefälle darstellt und diese demnach</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidivierten Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^{b,c}	<p>Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU</p> <p>oder</p> <p>Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC)</p> <p>oder</p> <p>Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/ Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC)</p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung der AkdÄ: ZVT</p> <p>Die Festlegung der ZVT durch den G-BA sowie die Umsetzung der ZVT durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) sind aus Sicht der AkdÄ adäquat.</p>	<p>keine regelhafte Therapie im Anwendungsgebiet darstellt. Daher wird die Kombination aus Cetuximab mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p>„• Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU oder • Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) oder • Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)“</p> <p>Mit der Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Kombination aus Cetuximab mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) wird insbesondere den im vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten zur einheitlichen klinischen Betrachtung von Patienten mit lokalem Rezidiv, dass lokoregionären Interventionen nicht mehr zugänglich ist und Patienten mit metastasierender Erkrankung Rechnung getragen.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung, noch macht dies ihre erneute Durchführung erforderlich.</p>
<p>IQWiG Dossierbewertung S. 11–25</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 87–98</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. 26–29</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 50–63</p>	<p><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pU die Studie KEYNOTE 048 vor. KEYNOTE 048 ist eine noch laufende multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, in die Erwachsene mit metastasiertem oder nicht resezierbarem rezidiviertem HNSCC eingeschlossen wurden, deren Erkrankung durch lokale Therapien nicht mehr kurativ behandelt werden konnte. Die Patienten durften keine vorangegangene systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben. Eine systemische kurativ intendierte Therapie, die mehr als sechs Monate vor Einwilligung in die Studie als Teil einer Kombinationstherapie für das lokal fortgeschrittene Stadium abgeschlossen wurde, war erlaubt. Die Tumorprogression durfte frühestens sechs Monate nach Abschluss einer vorherigen Therapie mit kurativem Ansatz eines lokal fortgeschrittenen Tumors aufgetreten sein. Vorangegangene kurativ intendierte systemische Therapien mussten bei Studienbeginn seit mindestens sechs Monaten beendet sein (8).</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten und gegenwärtig noch laufenden Phase-III-Studie KEYNOTE 048 vorgelegt.</p> <p>Diese dreiarmlige Studie vergleicht eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU gegenüber einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination Cis- oder Carboplatin und 5-FU sowie gegenüber einer Pembrolizumab Monotherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Studienarme zur Pembrolizumab Monotherapie (Interventionsarm) sowie zu Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU (Vergleichsarm) relevant. Eingeschlossen wurden, unabhängig von der PD-L1 Expression, erwachsene Patienten mit metastasierendem oder mit nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Erkrankung durch lokale</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(≥ 50 % vs. < 50 %), HPV-Status für Oropharynxkarzinome (positiv vs. negativ; Teilnehmer mit nicht oropharyngealen Tumoren wurden als HPV-negativ betrachtet) und ECOG-PS (0 vs. 1) auf drei Behandlungsarme: Pembrolizumab-Monotherapie (n = 301), Pembrolizumab + Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU) (n = 281) oder Cetuximab + Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU) (n = 300). Weder die Patienten noch die Ärzte waren verblindet. Die Behandlung erfolgte bis Krankheitsprogression, intolerabler Toxizität, Entscheidung des Arztes bzw. Patienten oder für maximal 35 Zyklen. Primäre Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben (OS). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die objektive Ansprechrate (ORR), der Anteil der Patienten ohne Progression zu Monat 6 und 12, die Änderung des Gesundheitszustands sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind zwei Studienarme: Pembrolizumab-Monotherapie mit 301 Patienten und Cetuximab + Chemotherapie mit 300 Patienten. Hiervon ist die Teilpopulation der Patienten relevant, bei denen ein PD-L1-exprimierender Tumor mit CPS ≥ 1 vorlag (257 im Pembrolizumab-Arm bzw. 255 im Cetuximab + Chemotherapie-Arm). Für die Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt der Studie KEYNOTE 048 (Datenschnitt: 25.02.2019) herangezogen.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: vorgelegte Evidenz</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die KEYNOTE-048-Studie als Datenbasis für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab geeignet. Die AkdÄ weist allerdings darauf hin, dass nur Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1</p>	<p>Therapien nicht mehr kurativ behandelt werden konnte. Die eingeschlossenen Patienten durften für die rezidivierende oder metastasierende Erkrankung noch keine systemische Therapie erhalten haben. Eine Tumorprogression nach Abschluss einer vorherigen Therapie mit kurativem Ansatz gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor durfte frühestens nach 6 Monaten aufgetreten und vorangegangene kurativ intendierte systemische Therapien gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor mussten bei Studienbeginn seit mindestens 6 Monaten beendet sein. Insgesamt wurden zu Studienbeginn 281 Patienten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU, 301 Patienten einer Behandlung mit einer Pembrolizumab Monotherapie und 300 Patienten einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), PD-L1-Status (Tumor Proportion Score [TPS] < 50 % vs. TPS ≥ 50 %) und Humane-Papillomviren(HPV)-Status (positiv vs. negativ).</p> <p>Die Behandlung der Patienten erfolgte in der Studie KEYNOTE 048 weitestgehend gemäß Fachinformationen. Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zur Entscheidung des Prüfarztes bzw. des Patienten behandelt. Bezüglich Folgetherapien nach Abbruch 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>eingeschlossen wurden – wie dies vom pU auch in der Produktinformation zu Keytruda® angegeben ist – und damit eine Verzerrung im Sinne einer positiven Selektion besteht, die mit besserer Verträglichkeit der Therapie einhergehen könnte. Zudem müssen die bis dato vorliegenden relativ kurzen Beobachtungszeiten berücksichtigt werden sowie auch die Tatsache, dass es sich um eine noch laufende Studie handelt, deren abschließende Bewertung erst nach Abschluss möglich sein wird.</p>	<p>Studienmedikation wurden keine Vorgaben gemacht.</p> <p>Co-primäre Endpunkte der Studie sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Die Bewertung basiert auf Grundlage des Datenschnitts vom 25.02.2019, der die präspezifizierte finale Auswertung des Gesamtüberlebens darstellt, zur Teilpopulation der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet.</p>											
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 30–35</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 101–107 S. 107–187</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Mortalität und Morbidität</p> <p>Die Ergebnisse zu den Mortalitätsendpunkten sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität</p> <table border="1" data-bbox="300 1102 1173 1334"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th>Pembrolizumab N = 257</th> <th>Cetuximab + Chemotherapie^a N = 255</th> <th>Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie^a</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>HR (95 % CI)^b p-Wert^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>197 (76,7)</td> <td>229 (89,8)</td> <td>0,74 (0,61–0,90) 0,003</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b: Falls nicht anders angegeben: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach</p>	Endpunkt	Pembrolizumab N = 257	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 255	Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 % CI) ^b p-Wert ^c	Gesamtüberleben	197 (76,7)	229 (89,8)	0,74 (0,61–0,90) 0,003	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU. In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“, die für Patienten mit metastasierender Erkrankung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab als Monotherapie ergibt. Für Patienten mit rezidivierender Erkrankung liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Zudem besteht eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“. Für Patienten mit PD-L1 Expression CPS ≥ 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von</p>
Endpunkt	Pembrolizumab N = 257		Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 255	Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a									
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 % CI) ^b p-Wert ^c										
Gesamtüberleben	197 (76,7)	229 (89,8)	0,74 (0,61–0,90) 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. 56–58</p>	<p>ECOG-PS, HPV-Status und PD-L1-Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-PS → HPV-Status → PD-L1-Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 beträgt. c: p-Wert: Wald-Test CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; n: Patienten mit Ereignis</p> <p>Als Morbiditätsendpunkte reicht der pU ein: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod; Krankheitssymptomatik erhoben mit EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-H&N35-Symptomskalen sowie Gesundheitszustand erhoben mit der Visuellen Analogskala der European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D VAS).</p> <p>Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigte sich für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (Hazard Ratio (HR) 0,56; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,37–0,83; p = 0,004) sowie Verstopfung (HR 0,63; 95 % CI 0,41–0,97; p = 0,035) ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab.</p> <p>Die vom pU vorgelegten Analysen werden vom IQWiG grundsätzlich als relevant erachtet, aber jedoch in der vorliegenden Situation als nicht verwertbar eingestuft.</p> <p>Zur Erfassung einer bestätigten Verschlechterung nach Studienbeginn wurden noch mindestens zwei weitere Erhebungen benötigt, um zunächst eine Verschlechterung und anschließend deren Bestätigung erfassen zu können. Es lagen jedoch bereits im frühen Studienverlauf hohe Progressionsraten vor, insbesondere im Interventionsarm. Die Erhebung erfolgte nur einmal pro Zyklus (à 3 Wochen), nach dem vierten Zyklus erfolgte die Erhebung nur noch</p>	<p>Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression CPS < 20 hingegen liegt kein Unterschied vor.</p> <p>Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus“ und „PD-L1 Status“ zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikationen mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Krankheitsstatus und PD-L1 Status wird abgesehen.</p> <p>Pembrolizumab als Monotherapie bewirkt im Vergleich zu Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die im Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Bezüglich der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ 5D-VAS, liegen insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Aufgrund der in der Studie KEYNOTE 048 insbesondere im Interventionsarm früh eingetretenen Progressionsereignisse und des auf die Progression folgenden Abbruchs der Fragebogenerhebung, lassen die vorliegenden Ergebnisse zu den Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung keine validen Schlussfolgerungen zu.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<p>jeden zweiten Zyklus. Wegen des auf die Progression folgenden Abbruchs der Erhebung wird es insbesondere im Interventionsarm immer unwahrscheinlicher, im fortschreitenden Studienverlauf eine bestätigte Verschlechterung beobachten zu können. Um Aussagen über die bestätigte Verschlechterung treffen zu können, wäre daher eine längere Nachbeobachtung notwendig.</p> <p>Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand</p> <table border="1" data-bbox="300 788 1191 1155"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Pembrolizumab N = 192</th> <th colspan="2">Cetuximab + Chemotherapie N = 185</th> <th>Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie^a</th> </tr> <tr> <th>Baseline- Wert MW (SD)</th> <th>Wert in Woche 9 MW (SE)</th> <th>Baseline- Wert MW (SD)</th> <th>Wert in Woche 9 MW (SE)</th> <th>MD (95 % CI) p-Wert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesundheit szustand (EQ-5D VAS)^c</td> <td>68 (18,5)</td> <td>72,5 (18,4)</td> <td>66,5 (19,9)</td> <td>72 (16,8)</td> <td>0,50 (-3,07; 4,07) 0,783</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b: Effekt, CI und p-Wert: eigene Berechnung des IQWiG (t-Test) c: Höhere Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention. CI: Konfidenzintervall; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>	Endpunkt	Pembrolizumab N = 192		Cetuximab + Chemotherapie N = 185		Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	Baseline- Wert MW (SD)	Wert in Woche 9 MW (SE)	Baseline- Wert MW (SD)	Wert in Woche 9 MW (SE)	MD (95 % CI) p-Wert ^b	Gesundheit szustand (EQ-5D VAS) ^c	68 (18,5)	72,5 (18,4)	66,5 (19,9)	72 (16,8)	0,50 (-3,07; 4,07) 0,783	
Endpunkt	Pembrolizumab N = 192		Cetuximab + Chemotherapie N = 185		Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a														
	Baseline- Wert MW (SD)	Wert in Woche 9 MW (SE)	Baseline- Wert MW (SD)	Wert in Woche 9 MW (SE)	MD (95 % CI) p-Wert ^b														
Gesundheit szustand (EQ-5D VAS) ^c	68 (18,5)	72,5 (18,4)	66,5 (19,9)	72 (16,8)	0,50 (-3,07; 4,07) 0,783														

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. 188–205</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 37–40</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 258–285</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die Lebensqualität wurde anhand der fünf Funktionsskalen und der Globale Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30 Fragenbogens evaluiert. Der pU reichte Analysen der Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte (Hauptanalyse zur Ableitung des Zusatznutzens) ein sowie eine deskriptive Übersicht der einzelnen Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus (Nebenanalyse).</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich in <u>keiner</u> der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Cetuximab + Chemotherapie.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>In der Studie waren Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und PD-L1-Status, Region, Raucherstatus, HPV-Status und Krankheitsstatus a priori definiert (9).</p> <p>Für den Endpunkt OS liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale PD-L1-Status (CPS < 20 vs. CPS ≥ 20) sowie Krankheitsstatus (metastasiert vs. rezidiert) vor. Für Patienten mit CPS < 20 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt OS, für Patienten mit CPS ≥ 20 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab. Dies spiegelte sich allerdings nicht in den Ergebnissen zum PD-L1-Status (TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %) wider, zu dem sich keine Effektmodifikation zeigte. Das IQWiG berücksichtigt diese</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. 40</p>	<p>Effektmodifikation nicht, mit der Begründung, dass es unklar sei, ob CPS oder TPS das zu bevorzugende Merkmal sei und inwiefern die jeweiligen Trennwerte der beiden untersuchten Merkmale miteinander korrelierten.</p> <p>Die Ergebnisse zur Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus sind in Tabelle 4 dargestellt.</p> <p>Tabelle 4: Effektmodifikation für den Endpunkt OS durch das Merkmal Krankheitsstatus</p> <table border="1" data-bbox="300 804 1173 1334"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 804 474 995">Endpunkt Merkmal</th> <th data-bbox="474 804 707 995">Pembrolizumab N Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th data-bbox="707 804 940 995">Cetuximab + Chemotherapie^a N Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th data-bbox="940 804 1173 995">Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie^a HR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="300 995 1173 1066">Gesamtüberleben Krankheitsstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1066 474 1136">metastasiert</td> <td data-bbox="474 1066 707 1136">179 132 (73,7)</td> <td data-bbox="707 1066 940 1136">168 153 (91,1)</td> <td data-bbox="940 1066 1173 1136">0,62 (0,49–0,79) < 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1136 474 1206">rezidiert</td> <td data-bbox="474 1136 707 1206">75 64 (85,3)</td> <td data-bbox="707 1136 940 1206">84 74 (88,1)</td> <td data-bbox="940 1136 1173 1206">1,04 (0,74–1,45) 0,835</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1206 474 1244">Gesamt</td> <td colspan="3" data-bbox="474 1206 1173 1244">Interaktion: 0,016</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="300 1244 1173 1334">a: Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; n: Patienten mit Ereignis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für Erwachsene mit einem metastasierten HNSCC zeigte sich ein</p>	Endpunkt Merkmal	Pembrolizumab N Patienten mit Ereignis n (%)	Cetuximab + Chemotherapie ^a N Patienten mit Ereignis n (%)	Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a HR (95 % CI) p-Wert	Gesamtüberleben Krankheitsstatus				metastasiert	179 132 (73,7)	168 153 (91,1)	0,62 (0,49–0,79) < 0,001	rezidiert	75 64 (85,3)	84 74 (88,1)	1,04 (0,74–1,45) 0,835	Gesamt	Interaktion: 0,016			a: Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; n: Patienten mit Ereignis				
Endpunkt Merkmal	Pembrolizumab N Patienten mit Ereignis n (%)	Cetuximab + Chemotherapie ^a N Patienten mit Ereignis n (%)	Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a HR (95 % CI) p-Wert																							
Gesamtüberleben Krankheitsstatus																										
metastasiert	179 132 (73,7)	168 153 (91,1)	0,62 (0,49–0,79) < 0,001																							
rezidiert	75 64 (85,3)	84 74 (88,1)	1,04 (0,74–1,45) 0,835																							
Gesamt	Interaktion: 0,016																									
a: Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; n: 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)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 40, S. 91</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 270</p>	<p>statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab. Für Patienten mit einem (nicht resezierbaren) rezidivierten HNSCC zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass in den Kaplan-Meier-Kurven zum OS aller eingeschlossenen Patienten sich ein kreuzender Verlauf darstellte, für die Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Krankheitsstatus allerdings keine Kaplan-Meier-Kurven vorliegen. Aus Sicht des IQWiG ist es daher unklar, inwiefern das Merkmal Krankheitsstatus einen erklärenden Faktor für den Verlauf des OS in der Gesamtpopulation darstellt oder ob sich auch in den Subgruppen vergleichbare Verläufe wiederfinden. Damit bliebe ebenso unklar, ob die dargestellte HR tatsächlich den Effekt im gesamten Beobachtungszeitraum adäquat abbildet. Das Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit metastasierter Erkrankung sei demnach nicht quantifizierbar. Für Patienten mit einem (nicht resezierbaren) rezidivierten HNSCC ergibt sich nach Bewertung des IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab.</p> <p>Der pU geht im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts OS durch den Faktor PD-L1-Status bzw. Krankheitsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests aus. Der pU zieht daher für keinen Endpunkt die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: Nutzen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu, die Endpunkte zur Morbidität – Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod; Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) – nicht zu berücksichtigen. Die Begründung des IQWiG hierfür ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar. Die hohen Progressionsraten bereits im frühen Studienverlauf und der damit verbundene frühe Abbruch der Therapie und somit der Erhebung bedingen eine immer geringer werdende Wahrscheinlichkeit, eine bestätigte Veränderung beobachten zu können. Die erforderliche längere Nachbeobachtung liegt nicht vor.</p> <p>Beim Endpunkt Gesundheitszustand liegen zwar Daten bis Woche 9 vor, jedoch sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant. Zudem erlauben sie keine Aussage über langfristige Effekte aufgrund schnell sinkender Rücklaufquoten. Somit ist insgesamt eine Beurteilung nicht möglich.</p> <p>Bezüglich des kreuzenden Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurven zum OS aller eingeschlossenen Patienten stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu, dass möglicherweise die Therapie mit Pembrolizumab nur für Patienten ohne hohen Remissionsdruck von Vorteil sein könnte, weil sie länger bis zum Ansprechen braucht. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass eine abschließende Bewertung bei noch laufender Studie nicht möglich ist.</p> <p>Zudem sei auf den EPAR zu Pembrolizumab verwiesen (10), in dem sich der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittel-Agentur mit dieser Frage beschäftigt hat. Es handelt sich demnach um eine Beobachtung, die wiederholt bei gegen PD-1/PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren gemacht wurde: Es zeigte sich eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schlechtere frühe Wirksamkeit von Pembrolizumab im Vergleich zur Standardbehandlung, wobei sich die Kaplan-Meier-Kurven um den 8. Monat kreuzen. Während sich diese Kreuzung in der ITT-Population und bei Patienten mit CPS ≥ 1 zeigte, war sie in der Gruppe CPS ≥ 20 weniger ausgeprägt. Nach dem Kreuzen der Kaplan-Meier-Kurven lag aber die Pembrolizumab-Kurve über der des Kontrollarms, wobei der langfristige Vorteil für die Patienten umso ausgeprägter war, je höher die PD-L1-Expression war. Die zwischen 0 und 6 Monaten erhobenen Daten begünstigen in der Regel scheinbar den Chemotherapie-Arm, am ausgeprägtesten war dies für die Patienten mit CPS ≥ 1. In der Tat verstarben in den ersten sechs Monaten 73 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 54 im Chemotherapie-Arm; von diesen starben 52 vs. 27 aufgrund von Krankheitsprogression. Aus Sicht des CHMP bestätigten diese Daten einen frühen Nachteil der Pembrolizumab-Behandlung gegenüber der Chemotherapie. In Anbetracht der Ergebnisse, die aus spezifischen Analysen zur Untersuchung dieser Frage gewonnen wurden, geht das CHMP aber davon aus, dass diesbezüglich derzeit keine spezifische Empfehlung in die Produktinformation aufgenommen werden kann, da konsistente Daten aus verschiedenen Studien erforderlich wären, um diese Ergebnisse als robust und aussagekräftig einzustufen (10).</p> <p>Die AkdÄ möchte auch darauf hinweisen, dass die Aussagekraft der PD-L1-Expression als prädiktiver Biomarker durchaus kritisch diskutiert wird und je nach Auswertung (TPS vs. CPS) differieren kann (3). Die Auswertung der PD-L1-Expression unter Berücksichtigung der tumorinfiltrierenden Immunzellen zusätzlich zur Expression auf den Tumorzellen (CPS) erhöhte in manchen Studien die Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nutzen von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>Pembrolizumab. In anderen Studien war die PD-L1-Expression nur auf Tumorzellen (TPS) eher mit einem größeren klinischen Nutzen assoziiert. Dabei sind aber auch Unterschiede in den festgelegten Grenzwerten, Antikörper-Assays, Expression auf Immunzellen, Zeitpunkt der Testung und Heterogenität der Erkrankungen zu berücksichtigen (3).</p>																												
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 35–37</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 206–257</p>	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind in Tabelle 5 dargestellt.</p> <p>Tabelle 5: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="300 919 1173 1390"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th>Pembrolizumab N = 256</th> <th>Cetuximab + Chemotherapie^a N = 245</th> <th>Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie^a</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> <th>HR (95 % CI)^b p-Wert^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SUE</td> <td>106 (41,4)</td> <td>121 (49,4)</td> <td>0,78 (0,60–1,02)^d 0,067</td> </tr> <tr> <td>schwere UE (Grad ≥ 3 CTCAE)</td> <td>140 (54,7)</td> <td>203 (82,9)</td> <td>0,41 (0,33–0,51)^d < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Therapieabbruch wegen UE</td> <td>30 (11,7)</td> <td>67 (27,3)</td> <td>0,39 (0,25–0,60)^d < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Immunvermittelte SUE</td> <td>18 (7,0)</td> <td>10 (4,1)</td> <td>1,66 (0,76–3,61)^d 0,204</td> </tr> <tr> <td>Immunvermittelte</td> <td>21 (8,2)</td> <td>27 (11,0)</td> <td>0,65 (0,36–1,16)^d</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Pembrolizumab N = 256	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245	Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) ^b p-Wert ^c	SUE	106 (41,4)	121 (49,4)	0,78 (0,60–1,02) ^d 0,067	schwere UE (Grad ≥ 3 CTCAE)	140 (54,7)	203 (82,9)	0,41 (0,33–0,51) ^d < 0,001	Therapieabbruch wegen UE	30 (11,7)	67 (27,3)	0,39 (0,25–0,60) ^d < 0,001	Immunvermittelte SUE	18 (7,0)	10 (4,1)	1,66 (0,76–3,61) ^d 0,204	Immunvermittelte	21 (8,2)	27 (11,0)	0,65 (0,36–1,16) ^d	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Vorteile für Pembrolizumab als Monotherapie durch eine Abnahme von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich überwiegend Vorteile auch im Bereich der spezifischen UE. Pembrolizumab als Monotherapie führt insgesamt zu einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen.</p>
Endpunkt	Pembrolizumab N = 256		Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245	Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a																									
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) ^b p-Wert ^c																										
SUE	106 (41,4)	121 (49,4)	0,78 (0,60–1,02) ^d 0,067																										
schwere UE (Grad ≥ 3 CTCAE)	140 (54,7)	203 (82,9)	0,41 (0,33–0,51) ^d < 0,001																										
Therapieabbruch wegen UE	30 (11,7)	67 (27,3)	0,39 (0,25–0,60) ^d < 0,001																										
Immunvermittelte SUE	18 (7,0)	10 (4,1)	1,66 (0,76–3,61) ^d 0,204																										
Immunvermittelte	21 (8,2)	27 (11,0)	0,65 (0,36–1,16) ^d																										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwere UE (Grad ≥ 3 CTCAE)			0,142	
	Paronychie (PT)	1 (0,4)	30 (12,2)	RR: 0,03 (0,00–0,23) ^e < 0,001	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)*	10 (3,9)	24 (9,8)	0,37 (0,17–0,77) ^d 0,008	
	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	21 (8,2)	44 (18,0)	0,44 (0,26–0,75) ^d 0,002	
	Asthenie (PT)	13 (5,1)	32 (13,1)	RR: 0,39 (0,21–0,72) ^e 0,002	
	Schwindel (PT)	12 (4,7)	29 (11,8)	RR: 0,40 (0,21–0,76) ^e 0,004	
	Erkrankungen des Blutes + des Lymphsystems (SOC)*	15 (5,9)	90 (36,7)	0,13 (0,08–0,23) ^d < 0,001	
	Anämie (PT)*	12 (4,7)	36 (14,7)	RR: 0,32 (0,17–0,60) ^e < 0,001	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)*	18 (7,0)	42 (17,1)	0,38 (0,22–0,67) ^d < 0,001	
	Schleimhautentzündung (PT)*	4 (1,6)	13 (5,3)	RR: 0,29 (0,10–0,89) ^e 0,022	
	Untersuchungen (SOC)* ^f	26 (10,2)	55 (22,4)	0,42 (0,26–0,67) ^d < 0,001	
	Hypomagnesiämie (PT)*	0 (0)	10 (4,1)	RR: 0,05 (0,00–0,77) ^e 0,001	
	Erkrankungen der Atemwege, des	33 (12,9)	18 (7,3)	1,82 (1,02–3,24) ^d	

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. 41</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 285–289</p>	<table border="1" data-bbox="302 395 1176 483"> <tr> <td data-bbox="302 395 533 483">Brustraums + Mediastinum (SOC)*</td> <td data-bbox="533 395 741 483"></td> <td data-bbox="741 395 949 483"></td> <td data-bbox="949 395 1176 483">0,042</td> </tr> </table> <p data-bbox="302 483 1176 975"> a: Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b: Falls nicht anders angegeben: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-PS, HPV-Status und PD-L1-Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-PS → HPV-Status → PD-L1-Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 beträgt. c: p-Wert: Wald-Test d: HR und 95 % CI: Cox-Proportional-Hazard-Modell e: eigene Berechnung des IQWiG von Effekt, CI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode) f: Darin enthalten sind folgende PT mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“. *schwere UE Grad ≥ 3 CTCAE; CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; n: Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse </p> <p data-bbox="302 975 1176 1394"> Subgruppenanalysen Für den Endpunkt schwere UE (Grad ≥ 3 CTCAE) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Allerdings ist der Effekt sowohl für Frauen als auch für Männer statistisch signifikant <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab, sodass die Ergebnisse zu dieser Subgruppenanalyse vom IQWiG als nicht relevant angesehen werden. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Dabei zeigen sich sowohl für Patienten aus Nordamerika als auch für Patienten aus Europa statistisch signifikante Unterschiede <i>zugunsten</i> von </p>	Brustraums + Mediastinum (SOC)*			0,042	
Brustraums + Mediastinum (SOC)*			0,042			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pembrolizumab. Für Patienten aus dem Rest der Welt zeigt sich hingegen <u>kein</u> statistisch signifikanter Unterschied. Da für die Nutzenbewertung die Region Europa relevant ist, betrachtet das IQWiG die Ergebnisse der anderen Regionen nicht weiter.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: Schaden</p> <p>Der pU und das IQWiG beurteilen das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab als positiv, da sich mehrere Vorteile – wie u. a. signifikant weniger schwere UE (Grad ≥ 3 CTCAE) und Therapieabbrüche wegen UE – <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab gezeigt haben. Aus Sicht der AkdÄ sind hierbei aber auch die immunvermittelten UE (irAE) zu berücksichtigen, die unter Pembrolizumab am häufigsten die Schilddrüse, die Lunge und die Haut betrafen (11). Zudem ist zu berücksichtigen, dass ein signifikanter Anteil der Patienten auch nach sechs Monaten Behandlung mit PD-1/PD-L1-Hemmern weiterhin klinisch signifikante irAE („late“ irAE) entwickeln. Damit kann das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Anti-PD-1/PD-L1-Therapie in der Langzeitanwendung noch nicht abschließend bewertet werden (12).</p> <p>Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren neigen deutlich mehr als andere Patientengruppen zur Aspiration (wegen ihrer Schluckprobleme und ihres häufig vorhandenen chronischen Alkoholabusus). In der klinischen Realität kann eine Infektion der Lunge nicht sicher von einer immunvermittelten Entzündungsreaktion unterschieden werden, da die Lunge auf mikrobielle, aber auch andere Schäden in ähnlicher Weise mit einer Entzündung reagiert. Die Inzidenz immunvermittelter SUE und immunvermittelter schwerer UE (Grad ≥ 3 CTCAE) war zwischen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Allerdings traten unter Pembrolizumab bei etwa gleicher Inzidenz von schwerer Pneumonie (6 % vs. 7 %) doppelt so häufig septische Verläufe auf (2 % vs. < 1 %). Pneumonitiden wurden bei 6 % (2 % davon schwer) unter Pembrolizumab und 1 % (< 1 % davon schwer) im Vergleichsarm berichtet (9).</p> <p>Für die Bewertung von irAE liegen aus Sicht der AkdÄ zudem derzeit zu wenig Daten zu einem kleinen Kollektiv aus einer noch laufenden Studie mit kurzer Beobachtungszeit vor. Daher ist eine abschließende Bewertung nicht möglich.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 48</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 311</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG unterscheidet bei der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab zwischen zwei Patientengruppen: Patienten mit metastasiertem und Patienten mit rezidiviertem Krankheitsstatus. Aufgrund der Effektmodifikation für den Endpunkt OS durch das Merkmal Krankheitsstatus ist der Zusatznutzen nur für Patienten mit rezidiviertem Krankheitsstatus beträchtlich, während er für Patienten mit metastasiertem Krankheitsstatus als nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich, bewertet wird (Tabelle 6).</p> <p>In der Studie waren Subgruppenanalysen u. a. nach Krankheitsstatus a priori definiert (9). Allerdings wurden die Patienten beim Studieneinschluss nicht dahingehend stratifiziert randomisiert und diese Unterscheidung wird deshalb in der Originalpublikation auch nicht thematisiert (8).</p> <p>Im EPAR zu Pembrolizumab wird darauf hingewiesen, dass Subgruppenanalysen auf Anforderung des CHMP in drei Populationen durchgeführt wurden (10): CPS < 1, CPS < 20 und</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1), liegen Ergebnisse der Studie KEYNOTE 048 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU. In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“, die für Patienten mit metastasierender Erkrankung einen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>CPS ≥ 1 bis < 20. Hierbei zeigte sich bereits die Effektmodifikation für OS durch das Merkmal Krankheitsstatus. Diese wurde aber bei der Indikationserweiterung in der vorliegenden Indikation vom CHMP nicht weiter berücksichtigt. Der pU weist darauf hin, dass für die Subgruppenanalysen keine stratifizierten Analysen erfolgten und die Konsistenz des Behandlungseffekts nur deskriptiv bewertet wurde (10). Es ist daher aus Sicht der AkdÄ fraglich, ob diese Analysen confirmatorisch für die Prüfung der statistischen Signifikanz geeignet sind, oder lediglich als hypothesengenerierend betrachtet werden sollten.</p> <p>Die Präspezifikationen von Subgruppen beruhen auf biologischen, pathophysiologischen, pharmakologischen, klinischen oder sozialen Gründen. Für die Berücksichtigung einer Effektmodifikation, die sich aus dem statistisch signifikanten Ergebnis eines Interaktionstests ergeben hat, sollte auch eine nachvollziehbare Rationale vorliegen. Im vorliegenden Fall muss z. B. darauf hingewiesen werden, dass bei der Auswahl der Therapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium weder in nationalen noch in internationalen Leitlinien bezüglich des hier thematisierten Krankheitsstatus unterschieden wird (13-15). Dies ist aus Sicht der AkdÄ insbesondere zu berücksichtigen, weil die vorgelegten Daten aus einer noch laufenden Studie stammen, deren Patienten aus Ländern mit nicht nur anderem Gesundheitssystem, sondern auch anderer Kultur im Umgang mit Krankheit und Kranken rekrutiert wurden.</p> <p>Tabelle 6: Zusatznutzen von Pembrolizumab</p> <table border="1" data-bbox="300 1278 1189 1347"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 1278 607 1347">Indikation</th> <th data-bbox="607 1278 853 1347">pharmazeutischer Unternehmer</th> <th data-bbox="853 1278 1189 1347">IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1347 607 1398"></td> <td data-bbox="607 1347 853 1398"></td> <td data-bbox="853 1347 1189 1398"></td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG				<p>statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab als Monotherapie ergibt. Für Patienten mit rezidivierender Erkrankung liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Zudem besteht eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“. Für Patienten mit PD-L1 Expression CPS ≥ 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression CPS < 20 hingegen liegt kein Unterschied vor.</p> <p>Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus“ und „PD-L1 Status“ zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikationen mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Krankheitsstatus und PD-L1 Status wird abgesehen.</p> <p>Pembrolizumab als Monotherapie bewirkt im Vergleich zu Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die im Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Bezüglich der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ 5D-VAS, liegen insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Aufgrund der in der Studie KEYNOTE 048 insbesondere im Interventionsarm früh eingetretenen Progressionsereignisse</p>
Indikation	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<p>Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidierten Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) als <i>Monotherapie</i>:</p>	<p>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>mit metastasiertem Krankheitsstatus:</i> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen^a • <i>mit rezidiertem Krankheitsstatus:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^a 	<p>und des auf die Progression folgenden Abbruchs der Fragebogenerhebung, lassen die vorliegenden Ergebnisse zu den Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung keine validen Schlussfolgerungen zu.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Vorteile für Pembrolizumab als Monotherapie durch eine Abnahme von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich überwiegend Vorteile auch im Bereich der spezifischen UE. Pembrolizumab als Monotherapie führt insgesamt zu einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) gegenüber Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.</p>
	<p>a: In die Studie KEYNOTE 048 wurden nur Patienten mit ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. Des Weiteren waren nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine vorherige systemische Therapie mit kurativer Intention bei Studienbeginn seit ≥ 6 Monaten abgeschlossen war und bei denen eine Progression erst ≥ 6 Monate nach Beendigung einer kurativ intendierten Therapie aufgetreten war. CPS: Combined Positive Score; 5-FU: 5-Fluorouracil; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			
	<p>Fazit Aus Sicht der AkdÄ besteht für Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidierten Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) 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: 9. März 2020.
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 (letzter Zugriff: 9. März 2020). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
3. Chow LQM: Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 60-72.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: November 2019.
8. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R et al.: Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 1915-1928.
9. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R et al.: Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study (Supplement). *Lancet* 2019; 394: 1915-1928.
10. European Medicines Agency (EMA): Keytruda® - Pembrolizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 9. März 2020). Amsterdam, 17. Oktober 2019.
11. Baraibar I, Melero I, Ponz-Sarvisé M, Castanon E: Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and PD-L1) in cancer. *Drug Saf* 2019; 42: 281-294.
12. Hall KH, Liu Y, Jiang C, Harvey RD: New and worsening long-term immune-related adverse events with PD-1/PD-L1 pathway agents in patients with cancer. *Pharmacotherapy* 2020; 40: 133-141.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-076OLI_S3_Larynxkarzinom_2019-11.pdf (letzter Zugriff: 9. März 2020). AWMF-Register-Nummer: 017-076OL. Langversion 1.1, Stand: November 2019.
14. 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 (letzter Zugriff: 9. März 2020). AWMF-Register-Nummer: 007-100OL. Langversion 2.0, Stand: Dezember 2012.

15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - head and neck cancers:
<https://www.nccn.org/patients/guidelines/cancers.aspx#hnormal> (letzter Zugriff: 9. März 2020).
Version 1.2020, Stand: 12. Februar 2020.

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	23.03.2020
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®) Vorgangsnummer 2019-12-01-D-501 MSD SHARP & DOHME GMBH <i>Erstlinienbehandlung als Monotherapie des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)</i>
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG – Dr. Tobias Hackmann, Dr. Christoph Köhler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.03.2020 wurde das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) plant für den Wirkstoff Atezolizumab eine Indikationserweiterung für das Anwendungsgebiet des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs. Aus diesem Grund nimmt Roche folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Pembrolizumab.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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)
S. 18	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Systematische Verkürzung der Beobachtungszeit</u></p> <p>Das IQWiG äußert Kritik an der systematischen Verkürzung der Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und fordert: <i>Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.</i> Wenn Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität tatsächlich bis zum Versterben eines jeden Patienten einbezogen würden, bekämen Folgetherapien ein besonderes Gewicht zu, das bisher in den Nutzenbewertungsverfahren so nicht zur Anwendung kam und stellt somit einen generellen systematischen neuen Ansatz dar. Aus Sicht von Roche hat der pU die Überwachung der Patienten gemäß allgemein anerkanntem Vorgehen für Nebenwirkungen, Morbidität und Lebensqualität in Bezug auf das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt (Zeitraum der Behandlung - zuzüglich 30 Tage bzw. für schwerwiegende UE [SUE] 90 Tage). In der Eröffnungsausführung zum Bewertungsverfahren beschreibt</p>	

Stellungnehmer: Roche

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>das IQWiG seine eigene Fragestellung wie folgt: <i>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score[CPS] ≥ 1). Hieraus lässt sich aus Sicht von Roche nicht ableiten, dass die weiteren Therapielinien in Bezug auf ihre Nebenwirkungen, Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einzuschließen sind.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vom IQWiG angeführte Kritik zur systematischen Verkürzung der Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte keine Berücksichtigung finden, da sich die Nutzenbewertung auf die Erstlinientherapie des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bezieht. Der Einschluss aller „Further-Line-Therapien“ in die Nutzenbetrachtung zu einem Medikament würde zu einer erheblichen Verfälschung durch die verschiedenen therapeutischen Optionen führen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)A19-100 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0.

5.4 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	<< 20. 03. 2020 >>
Stellungnahme zu	<< Pembrolizumab/KEYTRUDA®/ 2019-12-01-D-501 >>
Stellungnahme von	<< Merck Serono GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) bewertet [1].</p> <p>Mit jährlich rund 600.000 Fällen weltweit stellen Kopf-Hals-Tumore die sechshäufigste Krebserkrankung dar [2]. Allein in Deutschland erkrankten 2014 rund 16.300 Patienten neu an Kopf-Hals-Tumoren, knapp 7.000 Patienten verstarben 2014 an dieser Erkrankung [3].</p> <p>Krebserkrankungen in der Kopf-Hals-Region treten am häufigsten im Bereich der Mundhöhle, des Rachens und des Kehlkopfs auf [4]. 90% der Tumore sind Plattenepithelkarzinome [3]. Insgesamt hängt die Prognose für 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 [5]. Außerdem erleiden mehr als die Hälfte der Patienten nach der ersten Behandlung ein Tumorrezidiv [6]. In diesem Fall sowie beim Vorliegen von Metastasen beträgt das mediane Überleben sechs bis zehn Monate [7,10].</p> <p>Nachfolgend nimmt die Merck Serono GmbH zu dem spezifischen Aspekt der zVT aus der IQWiG-Nutzenbewertung sowie der Kostendarstellung von Cetuximab aus Modul 3 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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)
IQWiG Nutzen bewert ung S. 3 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA legte für Patienten im oben beschriebenen Anwendungsgebiet folgende zVT fest:</p> <p>Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-Fluorouracil (5-FU)</p> <p>oder</p> <p>Radiochemotherapie mit Cisplatin ± 5-FU (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)</p> <p>oder</p> <p>Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)</p> <p>Die MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden pU bezeichnet) wählt Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU als zVT und folgt somit der Festlegung des G-BAs [1].</p> <p>Die kurativ intendierte Radiochemotherapie sowie die Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie ist keine adäquate Therapieoption für Patienten im metastasierten oder nicht</p>	<p>Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. In den als relevant identifizierten internationalen Leitlinien erfolgt teilweise eine umfassende Betrachtung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, teilweise werden aber auch nur bestimmte Lokalisationen adressiert.</p> <p>Trotz der genannten Einschränkungen kann insbesondere aktuellen internationalen Leitlinien übereinstimmend entnommen werden, dass zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eine Therapie mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) empfohlen wird.</p> <p>Die Leitlinien sprechen diese Empfehlung für eine Behandlungssituation aus, in der lokoregionäre Behandlungsmaßnahmen (Operation, Strahlentherapie) bereits ausgeschöpft sind bzw. nicht in Betracht kommen. Eine Differenzierung nach Krankheitsstadium wird für diese therapeutische Option nicht vorgenommen. Der G-BA geht für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-</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>resezierbarem rezidivierendem Stadium eines Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region, da das Anwendungsgebiet von KEYTRUDA® eine palliative Therapiesituation beschreibt [8, 9].</p> <p>Als nutzenbewertungsrelevante Studie legt der pU die multizentrische, randomisierte, offene und aktiv-kontrollierte Studie KEYNOTE 048 vor, in der Pembrolizumab direkt mit der gewählten zVT verglichen wird. Das Behandlungsschema in der Vergleichsstudie entspricht dem sogenannten EXTREME-Schema und wird zulassungskonform angewendet [1].</p> <p>Die Merck Serono GmbH, als Zulassungsinhaber von Cetuximab, erachtet eine Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit 5-FU und einer Platin-basierten Chemotherapie als geeignete Therapieoption im gesamten Anwendungsgebiet und damit als adäquate Umsetzung der zVT. Die in der EXTREME-Studie verwendete Kombination aus Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU zeigte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber der alleinigen Kombination aus Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU bei Patienten mit metastasiertem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region und stellt die Standardtherapie unabhängig vom PD-L1 Status in dieser Indikation dar [10, 11, 12].</p>	<p>Bereich davon aus, dass eine Intervention mit kurativer Zielsetzung Ausnahmefälle darstellt und diese demnach keine regelhafte Therapie im Anwendungsgebiet darstellt. Daher wird die Kombination aus Cetuximab mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p>„• Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU oder • Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) oder • Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)“</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zVT zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) lautet wie folgt:</p> <p>Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU</p>	<p>Mit der Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Kombination aus Cetuximab mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten zur einheitlichen klinischen Betrachtung von Patienten mit lokalem Rezidiv, dass lokoregionären Interventionen nicht mehr zugänglich ist und Patienten mit metastasierender Erkrankung Rechnung getragen.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung, noch macht dies ihre erneute Durchführung erforderlich.</p>
Dossier Modul M3, Seite 72f, Tabelle 3-22	<p>Anmerkung:</p> <p>In Modul 3 des Dossiers des pU befinden sich in Tabelle 3-22 nicht plausible Angaben zu den Arzneimittelkosten für Cetuximab, die vom IQWiG nicht kommentiert wurden [8].</p> <p>Zur Erläuterung:</p> <p>Die in Tabelle 3-22 ausgewiesenen Arzneimittelkosten für Cetuximab pro Patient pro Jahr für die Folgebehandlung und die daraus resultierenden Gesamtkosten für Cetuximab in Kombination mit 5-FU und einer Platin-basierten Chemotherapie pro Patient pro</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>								
	<p>Jahr sind zu hoch berechnet [8].</p> <p>Mit dem fachinformationskonformen Verbrauch von Cetuximab (Tabelle 3-19 und 3-20) und den Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Tabelle 3-21) errechnen sich Arzneimittelkosten für die 50 Folgedosen von Cetuximab pro Patient pro Jahr in Höhe von insgesamt 69.443,00 € [12].</p> <p>Folglich ergeben sich fehlerhafte Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive für beide als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Kombinationsbehandlungen mit Cetuximab plus Cisplatin und 5-FU in Höhe von 72.846,39 € (statt 74.235,25 €), respektive für die Kombination von Cetuximab plus Carboplatin und 5-FU 74.077,77 € (statt 75.466,63 €).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nachfolgend ist die angepasste Kostendarstellung für die Cetuximab-Kombinationsbehandlungen im Format der Dossier-Tabelle 3-22 dargestellt. Die Änderungen wurden als rot markierter Text hervorgehoben.</p> <table border="1" data-bbox="277 1270 1131 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1270 470 1396">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes</th> <th data-bbox="470 1270 600 1396">Behandlungsmodus</th> <th data-bbox="600 1270 846 1396">Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-</th> <th data-bbox="846 1270 1131 1396">Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive					
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive							

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)
	Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichsthe rapie)		Perspektive	
	Zweckmäßige Vergleichstherapien			
	Cetuximab + Cisplatin + 5-FU (ERBITUX® + CISPLATIN ACCORD + RIBOFLUOR®)	Cetuxima b: <i>Initialdosi</i> s: 400 mg/m2 KOF einmalig (3 x 100 mg + 1 x 500 mg) <i>Folgedos</i> is: 200 mg/m2 KOF wöchentli ch (1 x 500 mg)	3 x 285,15 € + 1 x 1.388,86 € = 2.244,31 € (Am ersten Tag des ersten Zyklus) 2 x 1.388,86 € + 16 Zyklen x 3 x 1.388,86 € = 70.831,86 € 69.443,00 € (Tag 8 und 15 des ersten Zyklus plus 16 volle Zyklen)	2.244,31 € + 70.831,86 € 69.443,00 € + 856,68 € + 302,40 € = 74.235,25 € 72.846,39 €
	Cetuximab + Carboplatin + 5-FU (ERBITUX® +	Cetuxima b: <i>Initialdosi</i> s: 400	3 x 285,15 € + 1 x 1.388,86 € = 2.244,31 € (Am ersten Tag des	2.244,31 € + 70.831,86 € 69.443,00 € + 2.088,06 € + 302,40 € = 75.466,63 € 74.077,77 €

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)	
	CARBOPLATI N ONKOVIS + RIBOFLUOR®)	mg/m2 KOF einmalig (3 x 100 mg + 1 x 500 mg) <i>Folgedos</i> is: 200 mg/m2 KOF wöchentli ch (1 x 500 mg)	ersten Zyklus) 2 x 1.388,86 €+ 16 Zyklen x 3 x 1.388,86 €= 70.831,86 € 69.443,00 € (Tag 8 und 15 des ersten Zyklus plus 16 volle Zyklen)		
	<p>Die Merck Serono GmbH bittet um eine korrekte Darstellung der Jahrestherapiekosten von Cetuximab in Kombination mit 5-FU und einer Platin-basierter Chemotherapie im abschließenden Beschluss zur frühen Nutzenbewertung.</p>				

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Pembrolizumab: Nutzenbewertung IQWiG [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3432/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-501.pdf [Zugriff am: 10.03.2020].
2. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(suppl 7):vii252-61.
3. 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 [Zugriff am: 10.03.2020].
4. 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.
5. Yogi V, Singh OP. Induction followed with concurrent chemo radiotherapy in advanced head & neck cancer. *J Cancer Res Ther* 2005;1(4):198-203.
6. 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.
7. 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.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Pembrolizumab: Dossier Modul 3 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3430/2019-11-29_Modul3A_Pembrolizumab.pdf [Zugriff am: 10.03.2020].
9. MSD. Fachinformation. KEYTRUDA® 50mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November 2019
10. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-27
11. Petr Szturza, Jan B. Vermorkenb, Management of recurrent and metastatic oral cavity cancer: Raising the bar a step higher. *Oral Oncology* 101 (2020) 104492. URL: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104492> [Zugriff am: 11.03.2020]
12. Merck. Fachinformation. Erbitux® 5mg/ml Infusionslösung. Stand Mai 2019

5.5 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	<< 20.März.2020 >>
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 27. Februar 2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS\geq 1).</p> <p>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Pembrolizumab als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist. GSK hat mit GSK3359609 ebenfalls einen Wirkstoff in der Pipeline, der für die Behandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region zugelassen werden soll. Die Phase III einer Kombinationstherapie aus GSK3359609 mit Pembrolizumab soll im August 2023 abgeschlossen werden.</p>	
<p>Auf S. 8 der Nutzenbewertung stellt das IQWiG fest:</p> <p>Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung</p> <p>...</p> <p>Insgesamt überwiegen die positiven Effekte, die durch den negativen Effekt nicht infrage gestellt werden. Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber (aufgrund der Vorteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen) mindestens</p>	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU. In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“, die für Patienten mit</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>GSK befürwortet die Einschätzung des IQWiG und sieht Pembrolizumab in Monotherapie als einen neuen Standard in der Erstlinientherapie für PD-L1 positive Tumoren (CPS \geq 1), wobei vor allem die Unterschiede in der Verträglichkeit bei der Auswahl der Therapien positiv zu bewerten sind.</p>	<p>metastasierender Erkrankung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab als Monotherapie ergibt. Für Patienten mit rezidivierender Erkrankung liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Zudem besteht eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“. Für Patienten mit PD-L1 Expression CPS \geq 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression CPS $<$ 20 hingegen liegt kein Unterschied vor.</p>
<p>Auf S. 8 der Nutzenbewertung stellt das IQWiG fest:</p> <p>Patientinnen und Patienten mit rezidivierender Erkrankung</p> <p>Insgesamt ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Krankheitsstatus ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>GSK stimmt dieser Bewertung des IQWiG prinzipiell zu.</p>	<p>Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus“ und „PD-L1 Status“ zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikationen mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Krankheitsstatus und PD-L1 Status wird abgesehen.</p>
<p>Im Anhang F stellt das IQWiG fest:</p> <p>Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen</p> <p>Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.“</p> <p>GSK befürwortet die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen in allen Dossierbewertungen. Aus Sicht von GSK unterliegen im vorliegenden Fall, aufgrund des Fehlens von Rückmeldungen aus Patientensicht beide Bewertungen des IQWiG, vor allem zu patientenrelevanten Endpunkten, einem zumindest „nicht-quantifizierbaren“ Verzerrungspotential.</p>	
<p>Besonders in dieser Indikation ist das Erscheinungsbild der Tumorerkrankung für den Patienten und sein Umfeld täglich sichtbar und verfolgbar und meist auch stigmatisierend. Da die Erkrankung zudem auch großen Einfluss auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat (essen, schlucken, sprechen), geht GSK davon aus, dass Endpunkte, die ein Ansprechen auf die Therapie dokumentieren (einschließlich Progressionsfreiheit), mehr als in „unsichtbaren“ Tumoren im Körperinneren, einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen.</p> <p>Die „standardisierte“ Nichtberücksichtigung der Endpunkte PFS, ORR, Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Dauer des Ansprechens (DoR) durch das IQWiG ist deshalb gerade hier nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

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:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.03.2020
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®) im Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich; Nutzenbewertung A19-100 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2019-12-01-D-501
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit dem 14.11.2019 ist Pembrolizumab (Keytruda®) zugelassen „als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1)“. [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 02.03.2020 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [2]</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) 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>	

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)
IQWiG S. 57 Kapital 2.7.4.3 .2	<p>2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte</p> <p>Anmerkung: Symptomatik / Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen / Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)</p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt zwar in die Nutzenbewertung ein, jedoch liegen für das IQWiG keine verwertbaren Auswertungen mit folgender Begründung vor:</p> <p>„Zur Erfassung einer bestätigten Verschlechterung nach Studienbeginn wurden noch mindestens 2 weitere Erhebungen benötigt, um zunächst eine Verschlechterung und anschließend deren Bestätigung erfassen zu können. Es liegen jedoch bereits im frühen Studienverlauf hohe Progressionsraten vor (siehe auch Abschnitt 2.7.4.2), dabei trat insbesondere die Progression im Interventionsarm noch einmal deutlich früher auf als die Progression im Vergleichsarm (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1). Die Erhebung des Fragebogens erfolgte nur einmal pro Zyklus (à 3 Wochen), nach dem 4. Zyklus erfolgte die Erhebung nur noch jeden 2. Zyklus. Wegen des auf die Progression folgenden Abbruchs der Erhebung wird es insbesondere im Interventionsarm immer unwahrscheinlicher, im fortschreitenden Studienverlauf eine bestätigte Verschlechterung beobachten zu können. Um Aussagen</p>	<p>Die Symptomatik bzw. der Gesundheitszustand der Patienten wird in der Studie KEYNOTE 048 durch die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 bzw. die visuelle Analogskala des EQ-5D erhoben.</p> <p>Die hierzu vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen über die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bzw. 7 und 10 Punkte sind jedoch in der vorliegenden Situation nicht verwertbar.</p> <p>Zur Erfassung einer bestätigten Verschlechterung nach Studienbeginn wurden noch mindestens zwei weitere Erhebungen benötigt, um zunächst eine Verschlechterung und anschließend deren Bestätigung erfassen zu können. Zugleich liegen bereits im frühen Studienverlauf hohe Progressionsraten vor, insbesondere im Interventionsarm. Die Erhebung der Fragebögen erfolgte jedoch für die ersten vier 3-Wochen-Zyklen nur einmal pro Zyklus, anschließend nur jeden zweiten Zyklus. Wegen des auf die Progression folgenden Abbruchs der Fragebogenerhebung wird es insbesondere im Interventionsarm immer unwahrscheinlicher, im fortschreitenden Studienverlauf eine bestätigte</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>über die bestätigte Verschlechterung treffen zu können, wäre daher eine längere Nachbeobachtung notwendig. Aus diesen Gründen sind die vom pU vorgelegten Analysen für die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der hier vorliegenden Situation nicht verwertbar und werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</p> <p>BMS stimmt mit der Meinung des IQWiG nicht überein. Der Endpunkt Symptomatik wie auch Gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ist für eine Auswertung geeignet.</p> <p>Im Pembrolizumab-Arm liegt das mediane Progressionsfreies Überleben bei 3,2 Monaten und im Cetuximab + Chemotherapie-Arm bei 5,0 Monaten. Die geplante Beobachtungsdauer des Fragebogens EORTC QLQ-C30 findet bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zu 1 Jahr von Beginn der Behandlung statt, je nachdem, was zuerst eintritt. Die mediane Behandlungsdauer liegt im Pembrolizumab-Arm bei 3,7 Monaten und im Cetuximab + Chemotherapie-Arm bei 4,86 Monaten.</p> <p>Somit kann davon aufgegangen werden, dass in die Analyse der Großteil der Patienten mit den Erhebungszeitpunkten während der geplanten Beobachtungsdauer wie auch Behandlungsdauer erfasst</p>	<p>Verschlechterung beobachten zu können. Daher werden die Ergebnisse im vorliegenden Fall als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 048 von den Patienten berichtet und mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben.</p> <p>Für die vorgelegten Responderanalysen gelten dabei die gleichen zuvor beschriebenen Limitationen, sodass die Ergebnisse ebenfalls als nicht verwertbar eingeschätzt werden.</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>wird. Somit sollte für die Analyse „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ genügend Erhebungszeitpunkte vorhanden sein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für den patientenberichteten Endpunkt Symptomatik wie auch Gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis des Fragebogens EORTC QLQ-C30 liegen verwertbare Auswertungen vor. Er kann zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	
<p>IQWiG S. 58 Kapital 2.7.4.3 .2</p>	<p>2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte</p> <p>Anmerkung: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Das IQWiG sieht eine MID von 7 bzw. 10 Punkten für den EQ-5D VAS mit folgender Begründung als nicht valide an: <i>„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 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. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden in Anhang C ergänzend dargestellt.“</i></p> <p>Im Fall von Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Vorgangsnummer 2016-10-</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>01-D-262) sah das IQWiG für den Gesundheitszustand, erfasst über den EQ-5D VAS, die Zeit bis zum Anstieg (Verbesserung) und bis zur Abnahme (Verschlechterung) von ≥ 7 und 10 mm zum Ausgangswert noch als geeignet an [4]. Als Referenz für die Bestimmung der validen MID wurden die Publikationen von Pickard et al. [5] sowie Walters und Brazier [6] zugrunde gelegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>BMS plädiert daher dafür, bis die aktuellen methodischen Diskussionen abgeschlossen sind, die infrage stehende Validierungsstudie [5], die bereits in früheren Bewertungen herangezogen worden ist, zur Bestimmung der validierten MID weiterhin anzuerkennen. Damit wäre auch die Konsistenz der Berücksichtigung der MID gewährleistet.</p>	

Literaturverzeichnis

1. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2019. [Aufgerufen am 04.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021480>.
2. IQWiG. Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Aufgerufen am 04.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3432/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-501.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2010. [Aufgerufen am 04.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022541>.
4. IQWiG. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Aufgerufen am 23.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1702/Nutzenbewertung-IQWiG_Ibrutinib-2016-10-01-D-262.pdf.
5. 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.
6. Walters, S. J., & Brazier, J. E. (2005). Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Quality of life research*, 14(6), 1523-1532

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	23.03.2020
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. März 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda®) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab in einem der neuen Anwendungsgebiete ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren.</p> <p>Sowohl für die Mono- wie auch für die Kombinationstherapie legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie folgende Optionen fest: Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU oder Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) oder Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region).</p> <p>Für das Anwendungsgebiet als Monotherapie sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren (mind. beträchtlichen) Zusatznutzen für die Subgruppe mit metastasierendem Krankheitsstatus bzw. einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe mit rezidivierendem Krankheitsstatus. Die Aufteilung ergibt sich aus</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der vom IQWiG festgestellten Effektmodifikation für das Gesamtüberleben, die nur für die Subgruppen mit metastasierendem Krankheitsstatus einen Vorteil zeige. Darüber hinaus liegen jedoch insgesamt deutlich überwiegende positive Effekte in der Kategorie der Nebenwirkungen.</p>	
<p>Subgruppenanalysen ohne Würdigung der methodischen Limitationen</p> <p>Bei den Schlussfolgerungen des IQWiG hinsichtlich der festgestellten Effektmodifikation für das Gesamtüberleben wurden die bekannten Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt. Insgesamt muss daher die vorgenommene Unterteilung in Subgruppen stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht. Die Bewertung sollte daher anhand der gesamten relevanten Studienpopulation erfolgen.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU. In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“, die für Patienten mit metastasierender Erkrankung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab als Monotherapie ergibt. Für Patienten mit rezidivierender Erkrankung liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Zudem besteht eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“. Für Patienten mit PD-L1 Expression CPS \geq 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression CPS $<$ 20 hingegen liegt kein Unterschied vor.</p> <p>Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal „Krankheitsstatus“ und „PD-L1 Status“ zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikationen mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Krankheitsstatus und PD-L1 Status wird abgesehen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme der DGHO, DGHNO, DGMKG

Datum	23. März 2023
Stellungnahme zu	Pembrolizumab Mono Kopf Hals
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGHNO, DGMKG</i>

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>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs ist eine weitere frühe Nutzenbewertung zur systemischen Therapie in dieser onkologischen Indikation, jetzt für die Erstlinientherapie. Pembrolizumab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiviertem, nicht resezierbarem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS $\geq 1\%$). 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>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="152 986 1415 1332"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 986 667 1056">G-BA</th> <th colspan="2" data-bbox="667 986 963 1056">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3" data-bbox="963 986 1415 1056">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="152 1056 667 1168">ZVT</th> <th data-bbox="667 1056 824 1168">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="824 1056 963 1168">Ergebnissicherheit</th> <th data-bbox="963 1056 1120 1168">zusätzliche Subgruppe</th> <th data-bbox="1120 1056 1276 1168">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1276 1056 1415 1168">Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1168 667 1332"> Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU <u>oder</u> Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU* </td> <td data-bbox="667 1168 824 1332">beträchtlich</td> <td data-bbox="824 1168 963 1332">Hinweis*</td> <td data-bbox="963 1168 1120 1332">metastasiert</td> <td data-bbox="1120 1168 1276 1332">nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich</td> <td data-bbox="1276 1168 1415 1332">Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	zusätzliche Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU <u>oder</u> Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU*	beträchtlich	Hinweis*	metastasiert	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	
G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																
ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	zusätzliche Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU <u>oder</u> Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU*	beträchtlich	Hinweis*	metastasiert	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	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><u>oder</u></p> <p>Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktion mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie*</p> <p>* bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region</p>			<p>lokal fortgeschritten, nicht resezierbar</p>	<p>beträchtlich</p>	<p>Anhaltspunkt</p>	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Prognose von Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs ist schlecht. • Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht nicht dem aktuellen Stand. Standard der Erstlinientherapie für Patienten in gutem Allgemeinzustand in der nicht-kurativen Behandlungssituation, d. h. nach ausgeschöpfter Primärtherapie mit Chirurgie und/oder Radiochemotherapie, primär oder adjuvant, ist die Systemtherapie mit der Kombination von Chemotherapie (Carbo-/Cisplatin + 5-Fluorouracil) mit Cetuximab. • Grundlage der Nutzenbewertung ist KEYNOTE 048, eine dreiarmlige, internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie, in der auch Pembrolizumab versus Chemotherapie + Cetuximab getestet wurde. • Pembrolizumab führt bei der Zulassungspopulation von Patienten mit PD-L1-Expression CPS ≥ 1 gegenüber einer Therapie mit Cetuximab + Chemotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer nachhaltigen Erhöhung der Überlebensrate nach 2-3 Jahren. Die Remissionsrate ist niedriger, das progressionsfreie Überleben kürzer. 						

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)
<ul style="list-style-type: none">Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist unter Pembrolizumab signifikant niedriger. <p>Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie sind der neue Standard bei Patienten mit PD-L1-positivem, lokal rezidivierenden, nicht resezierbarem bzw. metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich.</p>	
<p>2. Einleitung</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, Mundhöhle, Zahnfleisch, Zunge, Gaumen, Speicheldrüsen, Rachen, Nasenhöhle und Nasennebenhöhle, Kehlkopf sowie Mittelohr. Über 90% der Malignome sind Plattenepithelkarzinome, etwa 5% Adenokarzinome. Weitere histologische Diagnosen sind Lymphome, Sarkome u. a.</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, und stadienabhängig eine adjuvante Strahlentherapie mit/ohne additive Chemotherapie nachgeschaltet. Alternativ bzw. bei nicht sinnvoller Resektabilität und ergänzend steht die primäre Radiatio bzw.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</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)
Radiochemotherapie als lokale Therapiemaßnahme zur Verfügung [2]. Die medikamentöse Tumortherapie ist bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen ergänzend in der Primärtherapie und ausschließlich in der Erst- und Zweitlinie indiziert.	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Trotz optimaler Primärtherapie erleiden viele Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ein Rezidiv oder werden primär im metastasierten Stadium diagnostiziert. Die Prognose dieser Patienten ist insgesamt schlecht, soweit ein kuratives Konzept, wie erneute R0-Resektion oder eine bislang nicht erfolgte Radiochemotherapie nicht mehr möglich sind. Noch bis vor 10 Jahren lagen die mediane Überlebenszeit bei etwa 6 Monaten und die 1-Jahres-Überlebensrate bei etwa 20%.</p> <p>Basis der medikamentösen Erstlinientherapie sind Platinderivate. Im Jahr 2008 wurde in der EXTREME-Studie der Vorteil einer Kombinationstherapie aus einem Platinderivat (Cis- oder Carboplatin), 5-Fluorouracil und dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab gezeigt und erstmals international (ASCO, ESMO Empfehlungen) zum Standard mit Level I Evidenz in der Erstlinientherapie für rekurrende/metastasierende Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs empfohlen. Die Dreifachkombination führte gegenüber Chemotherapie zu einer Erhöhung der Remissionsrate sowie zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Der Median der Überlebenszeit verlängert sich von 7,4 auf 10,1 Monate [3]. Diese Kombinationstherapie ist mit einer hohen Nebenwirkungsrate assoziiert und wird nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand empfohlen [4]. Alternativen bzw. weitere Konzepte bei ausbleibendem Ansprechen bzw. erneuter Progression nach EXTREME-Therapie bei Patienten mit lokal rekurrenden oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom sind neben einer nur im Einzelfall zu prüfenden Nachbestrahlung mit individueller Dosissteigerung die überwiegend durchgeführten medikamentösen, nicht standardisierte Zweitlinienkonzepte unter Verwendung von Taxanen, Cetuximab, Methotrexat.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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>Eine neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich ist die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Nivolumab ist zugelassen für Patienten mit Progress während oder nach einer Platin-basierter Chemotherapie [5]. Pembrolizumab ist zugelassen als Monotherapie in der Zweitlinientherapie 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 [6].</p> <p>Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Pembrolizumab blockiert die PD-1/PD-L1 vermittelte Inhibition aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Klinische Studien zeigen Wirksamkeit bei vielen Tumorentitäten. Mögliche Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Anti-PD-1-Antikörpern sind die Expression von PD-L1 und die Anzahl genetischer Aberrationen mit Bildung von immunogenen Neoantigenen.</p> <p>Daten von Studien in der Erstlinientherapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p>Tabelle 2: Randomisierte Studien zur systemischen Erstlinientherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs</p>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patientengruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vermorken, 2008 [4]</td> <td>rezidiviert oder metastasiert, keine kurative</td> <td>Platin + 5-FU</td> <td>Platin + 5-FU + Cetuximab</td> <td>442</td> <td>20 vs 36</td> <td>3,3 vs 5,6 0,54</td> <td>7,4 vs 10,1 0,80</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	Vermorken, 2008 [4]	rezidiviert oder metastasiert, keine kurative	Platin + 5-FU	Platin + 5-FU + Cetuximab	442	20 vs 36	3,3 vs 5,6 0,54	7,4 vs 10,1 0,80	
Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)										
Vermorken, 2008 [4]	rezidiviert oder metastasiert, keine kurative	Platin + 5-FU	Platin + 5-FU + Cetuximab	442	20 vs 36	3,3 vs 5,6 0,54	7,4 vs 10,1 0,80										

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)	
	lokale Therapie möglich					p < 0,001	p = 0,04		
Burtness, 2019 [7], EPAR, Dossier	rezidiert oder metastasiert, keine kurative lokale Therapie möglich alle	Platin + 5-FU + Cetuximab	Platin + 5-FU + Pembrolizumab	559	36 vs 36	5,1 vs 4,9 0,93 p = 0,21	10,7 vs 13,0 0,72 p = 0,00025		
			Pembrolizumab	601	36 vs 17	5,2 vs 2,3 1,29 p = 0,99	10,7 vs 11,5 0,83 p = 0,019		
	CPS ≥1	Platin + 5-FU + Cetuximab	Platin + 5-FU + Pembrolizumab	477	36,4 vs 35,7	5,0 vs 5,1 0,84 p = 0,036	10,4 vs 13,6 0,65 p < 0,001		
			Pembrolizumab	512	19,1 vs 34,9	5,0 vs 3,2 1,13 p=0,89	10,3 vs 12,3 0,74 p = 0,0013		
	CPS ≥20	Platin + 5-FU + Cetuximab	Platin + 5-FU + Pembrolizumab	236	42,9 vs 38,2	5,3 vs 5,8 0,76 p = 0,029	11,0 vs 14,7 0,60 p = 0,0004		

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)	
			Pembrolizumab	255	23,3 vs 36,1	5,3 vs 3,4 0,99 p = 0,46	10,7 vs 14,8 0,58 p = 0,0001		
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Kontrolle; ⁸ n.s. – nicht signifikant;</p> <p>Aufgrund dieser Studiendaten wurde Pembrolizumab von der EMA im November 2019 für die Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und einer PD-L1-Expression mit einem CPS $\geq 1\%$ zugelassen.</p>									

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>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Vom G-BA wurde eine Kombination aus einem Platinderivat + 5-Fluorouracil + Cetuximab als ZVT festgelegt, entsprechend dem Ergebnis der EXTREME-Studie und den Leitlinienempfehlungen [2, 3]. Zusätzlich wurden Formen der Strahlentherapie als ZVT festgelegt. Dies entspricht nicht dem aktuellen Stand des Wissens, da weder die Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU, noch die Applikation von Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktion mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie als Standard für die Erstlinientherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs beschrieben wird.</p> <p>EXTREME entspricht auch dem Standard in Deutschland. Die Kombination von Cis- oder Carboplatin mit 5-FU und Cetuximab entspricht dem Standard in Deutschland in der Erstlinientherapie. Die dort verwendeten Zytostatika sind weiterhin aktuell, auch die Kriterien zur Auswahl von Carbo- oder Cisplatin sind unverändert.</p>	<p>Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. In den als relevant identifizierten internationalen Leitlinien erfolgt teilweise eine umfassende Betrachtung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, teilweise werden aber auch nur bestimmte Lokalisationen adressiert.</p> <p>Trotz der genannten Einschränkungen kann insbesondere aktuellen internationalen Leitlinien übereinstimmend entnommen werden, dass zur Erstlinienbehandlung von Patienten</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)
		mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eine Therapie mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) empfohlen wird. Die Leitlinien sprechen diese Empfehlung für eine Behandlungssituation aus, in der lokoregionäre Behandlungsmaßnahmen (Operation, Strahlentherapie) bereits ausgeschöpft sind bzw. nicht in Betracht kommen. Eine Differenzierung nach Krankheitsstadium wird für diese therapeutische Option nicht vorgenommen. Der G-BA geht für

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)
		die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich davon aus, dass eine Intervention mit kurativer Zielsetzung Ausnahmefälle darstellt und diese demnach keine regelhafte Therapie im Anwendungsgebiet darstellt. Daher wird die Kombination aus Cetuximab mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u>

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>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> „• Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem

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>Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)“</p> <p>Mit der Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Kombination aus Cetuximab mit Cis- oder Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten zur einheitlichen klinischen Betrachtung von Patienten mit lokalem Rezidiv, dass lokoregionären Interventionen nicht mehr zugänglich ist und Patienten mit metastasierender Erkrankung Rechnung getragen.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine</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)
		Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung, noch macht dies ihre erneute Durchführung erforderlich.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 048, eine dreiarmige, multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie zum Vergleich von Chemotherapie + Pembrolizumab versus Pembrolizumab Monotherapie versus Chemotherapie + Cetuximab.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung. Die Zulassung und damit auch das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers beschränken sich auf die Subgruppe der PD-L1 positiven Patienten mit einem CPS ≥ 1. Die publizierten Daten der Zulassungsstudie gehen über diese Daten hinaus.</p> <p>Die Auswertung zu den Studienendpunkten erfolgten in einer „First“ und einer „Second Interim Analysis“. Letztere war in vielen Punkten auch die finale Analyse. Durch die verschiedenen Analysezeitpunkte weichen die Daten in Dossier und Publikation etwas voneinander ab, beeinflussen aber nicht die Gesamtbewertung.</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)
	Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und zeigt am deutlichsten den ungedeckten medizinischen Bedarf. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit 11,5 Monaten unter Pembrolizumab versus 10,7 Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert (Hazard Ratio 0,83).</p> <p>In der Gruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression (CPS \geq20) ist der Unterschied noch deutlicher mit 14,8 Monaten im Pembrolizumab- versus 10,7 Monaten im Cetuximab-Arm (HR 0,58).</p> <p>Der Unterschied ist bemerkenswert, weil im Kontrollarm ein deutlich höherer Anteil von Patienten eine Zweitlinientherapie mit einem Immuncheckpoint bekam, 25 versus 6%. Damit wird der Einfluss von</p>	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU. In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“, die für Patienten mit metastasierender Erkrankung einen statistisch</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>Pembrolizumab auf die Überlebenszeit in der Erstlinientherapie möglicherweise noch unterschätzt. Der Effekt von Pembrolizumab ist nachhaltig. Die Kaplan-Meier-Analyse deutet ein Plateau im Bereich von etwa 20% nach 3 Jahren an.</p>	<p>signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab als Monotherapie ergibt. Für Patienten mit rezidivierender Erkrankung liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Zudem besteht eine Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1 Status“. Für Patienten mit PD-L1 Expression CPS \geq 20 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab als Monotherapie, für Patienten mit PD-L1 Expression CPS $<$ 20 hingegen liegt kein Unterschied vor.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate Das progressionsfreie Überleben war unter Pembrolizumab kürzer als im Cetuximab-Chemotherapie-Arm. Auch die Remissionsrate ist im Pembrolizumab-Arm niedriger als in der Kontrolle.</p>	<p>Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Krankheitsbezogene Symptome wurden mittels des allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab fanden sich bei Übelkeit/Erbrechen und Obstipation, zuungunsten bei Schlaflosigkeit. In keiner der Funktionsskalen fand sich ein Unterschied um mehr als 10 Punkte.</p>	<p>Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal</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>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 traten in der Gesamtstudie unter Pembrolizumab signifikant seltener als im Kontrollarm auf (55% versus 83%). Das betrifft insbesondere hämatologische (7% versus 39%), gastrointestinale (8% versus 19%) und allgemeine Nebenwirkungen (u. a. Fatigue) (7% versus 14%). Im Pembrolizumab-Arm traten die subklassenspezifischen, immunvermittelten Nebenwirkungen auf.</p> <p>In der Zulassungspopulation war die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Pembrolizumab signifikant niedriger als im Kontrollarm (12 versus 27,3%).</p>	<p>„Krankheitsstatus“ und „PD-L1 Status“ zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikationen mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Krankheitsstatus und PD-L1 Status wird abgesehen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Vorteil im Gesamtüberleben kommt der Methodik des IQWiG entgegen. Der Vorschlag einer weiteren Subgruppenbildung ist nicht sinnvoll. Die Zulassungsstudie war nicht auf den Nachweis eines Unterschieds in der kleineren Subgruppe der Patienten angelegt. Darüber hinaus hat sich die Diagnostik in den letzten Jahren geändert. Vor allem wird auch bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren die PET-Diagnostik eingesetzt. Diese erlaubt eine sensitivere Detektion von Metastasen und verschiebt damit Patienten aus der Gruppe mit lokalem Rezidiv in die Gruppe der Patienten mit metastasierter Erkrankung. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt.</p>	<p>Pembrolizumab als Monotherapie bewirkt im Vergleich zu Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die im Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.</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>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs im Therapieversagen während oder nach einer Platin-basierter Chemotherapie ist schlecht. Hier besteht ein großer, ungedeckter, medizinischer Bedarf.</p> <p>Der bisherige Standard einer Kombination von Chemotherapie + Cetuximab ist effektiv, aber auch mit erheblicher Toxizität belastet. Für Patienten ist besonders die Cetuximab-assoziierte, kutane und mukosale Toxizität belastend.</p> <p>Die Ergebnisse von KEYNOTE 048 zur Wirksamkeit von Pembrolizumab als Monotherapie sind eindeutig und passen in das Wirksamkeitsspektrum der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Pembrolizumab führt zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Im Vergleich zu Chemotherapie + Cetuximab ist die Remissionsrate niedriger, das progressionsfreie Überleben kürzer.</p> <p>In der klinischen Situation können wir jetzt wählen zwischen einer Pembrolizumab Monotherapie und Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Entscheidungskriterien sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für die Monotherapie spricht die bessere Verträglichkeit. - Für die Kombinationstherapie spricht die höhere Remissionsrate (mit rascher Linderung von Symptomen) und das längere progressionsfreie Überleben. <p>Bei den substanzklassenspezifischen Nebenwirkungen des Immuncheckpoint-Inhibitors ist besonders</p>	<p>Bezüglich der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ 5D-VAS, liegen insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Aufgrund der in der Studie KEYNOTE 048 insbesondere im Interventionsarm früh eingetretenen Progressionsereignisse und des auf die Progression folgenden Abbruchs der Fragebogenerhebung, lassen die vorliegenden Ergebnisse zu den Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung keine validen Schlussfolgerungen zu.</p> <p>In der Endpunktkategorie</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)
	auf die erforderliche Qualifikation der behandelnden Ärzte in der frühzeitigen Erkennung und der gezielten Therapie der immunvermittelten Nebenwirkungen hinzuweisen.	Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Vorteile für Pembrolizumab als Monotherapie durch eine Abnahme von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE. Im Detail zeigen sich überwiegend Vorteile auch im Bereich der spezifischen UE. Pembrolizumab als Monotherapie führt insgesamt zu einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit

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)
		PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) gegenüber Cetuximab in Kombination mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

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
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 1. 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/headandneck.pdf (accessed March 15, 2020).
4. Burtness B, Harrington KJ, Greil R et al.: Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy Versus Cetuximab With Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (KEYNOTE-048): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. Lancet 394:1915-1928, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7)
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al.: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 359:1116-1127, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa1602252](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252)
6. 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/NEJMoa0802656](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656)
7. 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)
8. 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)
9. 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)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. April 2020

von 10.05 Uhr bis 11.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Friedrich
Frau Kucka

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Renninger
Frau Enderle

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Flügel
Frau Dr. Orłowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Frau Barth
Herr Dr. Michalski
Frau Oehler
Herr Weißflog

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Hackmann
Herr Dr. Koehler

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

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

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

Herr Prof. PD Dr. Klinghammer
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Dietz

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses – heute zum zweiten Mal in einem etwas ungewöhnlichen Format. Vor 14 Tagen hat es mit den Anhörungen sehr gut geklappt. Wir befinden uns heute mit dem jetzigen Verfahren im Stellungnahmeverfahren Pembrolizumab, zwei Dossiers, einmal 501, einmal 508, einmal Monotherapie, einmal Kombinationstherapie beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. Wir haben als Basis des Stellungnahmeverfahrens die Dosierbewertungen des IQWiG vom 27. Februar 2020, zu denen Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer MSD SHARP & DOHME GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Roche Pharma, Merck Serono GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Alle, die ich eben nannte, haben sowohl zu dem Verfahren 501 als auch zu dem Verfahren 508 eine Stellungnahme abgegeben.

Weil wir auch heute ein Wortprotokoll führen, muss ich zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit kontrollieren. Ich beginne mit dem pharmazeutischen Unternehmer MSD SHARP & DOHME. Für MSD müssten da sein: Frau Barth, Herr Dr. Michalski, Frau Oehler und Herr Weißflog, ja. Als klinische Experten müssten da sein: Herr Prof. Ludwig von der AkdÄ, ja, Herr Prof. Maschmeyer, ja, dann Frau Friedrich und Frau Kucka von Bristol-Myers, dann Herr Prof. Dietz von der DGHNO, ja, Herr Privatdozent Dr. Klinghammer von der DGHO, auch da. Herrn Prof. Wörmann haben wir gesehen. Dann müssten da sein: Herr Renninger und Frau Enderle von Glaxo, Frau Flügel und Frau Dr. Orłowski von Merck Serono, ja, dann Herr Dr. Hackmann und Herr Dr. Koehler von Roche, ja, und Herr Dr. Rasch vom vfa, ja. Herr Dr. Werner vom vfa ist nicht da. Ist noch jemand von den Stellungnehmern in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer wie das üblich ist die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zu den beiden Dossierbewertungen des IQWiG darzustellen. Anschließend würden wir wie beim letzten Mal in eine muntere Frage-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Weißflog, bitte schön.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch unter diesen erschwerten Bedingungen freuen wir uns, dass wir an dieser Anhörung teilnehmen dürfen und kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen können. Bevor ich das aber mache, möchte ich Ihnen gern kurz meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir in der Video-Schaltung sind. Da haben wir Frau Constanze Oehler, die maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war, außerdem meine Kollegin Janina Barth, die unter anderem den Bereich Market Access für Kopf-Hals-Tumore bei MSD leitet, dann mein Kollege Jörg Michalski aus der Medizin. Mein Name ist Jan Weißflog, ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren kommen oftmals schon schwer vortherapiert aus dem lokal fortgeschrittenen Stadium. 40 % der Patienten kommen sogar direkt metastasiert in die Erstlinientherapie dieses Krankheitsstadiums. Für

diese Patienten stand seit über zehn Jahren nur eine Therapie nach dem sogenannten EXTREME-Schema oder eine andere Chemotherapiekombination als Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. Diese bedeuteten im besten Fall knapp über zehn Monate medianes Gesamtüberleben bei hoher Toxizität und nicht wenigen Patienten, die die gesamten sechs Zyklen nicht bis zum Ende durchmachen konnten.

Mit Pembrolizumab steht nun erstmals eine Erstlinientherapie für diese Patientinnen und Patienten zur Verfügung, die einen signifikanten Überlebensvorteil für alle Patienten mit einer PD-L1-Expression CPS ≥ 1 zeigen konnte, sowohl als Mono- als auch in Kombination mit Chemotherapie. Konkret bedeutet das für die Patientinnen und Patienten in der Monotherapie eine beträchtliche Verringerung des Sterberisikos um 26 % bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit. In der Kombination mit Chemotherapie sinkt das Risiko zu versterben sogar erheblich um 35 % und auch das bei guter Verträglichkeit.

Für die heutige Anhörung möchte ich kurz auf zwei Dinge eingehen, erstens die Ableitung des Zusatznutzens von der Gesamtpopulation in der Monotherapie. Das IQWiG unterscheidet in der Monotherapie bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens zwischen metastasierendem und rezidivierendem Krankheitsstatus. Wir argumentieren für eine Gesamtbetrachtung zur Ableitung des Zusatznutzens. Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Grund, warum Patienten mit rezidivierender Erkrankung weniger profitieren sollten als Patienten mit rezidivierender Erkrankung und Metastasen. Im Versorgungsalltag werden diese Patienten alle gleichbehandelt, und es ist davon auszugehen, dass sie auch gleichermaßen von dem Überlebensvorteil unter Pembrolizumab profitieren. Entsprechend wurde das auch nicht in unseren klinischen Studien untersucht, und eine künstliche Trennung jetzt in der IQWiG-Nutzenbewertung schwächt nur die eingereichte Evidenz. Das heißt, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation für diese Nutzenbewertung herangezogen werden sollten.

Der zweite Punkt, auf den ich kurz eingehen möchte, ist die Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund ausgewählter Nebenwirkungen und Subgruppenanalysen in der Kombi-Therapie. Das IQWiG sieht für die Kombi-Therapie beim Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, was uns sehr freut. Allerdings wird dieser in der Gesamtschau basierend auf Subgruppenanalysen auf das Ausmaß „beträchtlich“ herabgestuft. Dafür werden medizinisch nicht begründbare positive Interaktionstests im Alter und Geschlecht herangezogen und zum Teil signifikante Vorteile bei den Nebenwirkungen nicht berücksichtigt. Aus unserer Sicht ist die Herabstufung des Zusatznutzens basierend auf Subgruppenanalysen mit Blick auf die methodischen Limitationen nicht sachgerecht und blendet hier vor allem die nachhaltige und große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese Patienten aus.

Noch einmal zusammengefasst: Patienten in der Erstlinie des metastasierenden oder rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region profitieren durch eine Behandlung mit Pembrolizumab als Mono- und Kombinationstherapie im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard von einer signifikanten Senkung des Sterberisikos und das bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit. In der Gesamtschau der Ergebnisse leiten wir daher für die Monotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Kombinationstherapie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Dabei möchte ich es bisher bewenden lassen, danke für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich möchte mit zwei Fragen an die Praktiker beginnen, bevor wir in die allgemeine Frage- und Antwortrunde gehen. Bezogen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie haben die Stellungnehmer unterschiedliche Einschätzungen zur Angemessenheit der Radiochemotherapie bzw. einer Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie oder Radiochemotherapie abgegeben. Vor diesem Hintergrund hätte ich zum einen die Frage, welcher Stellenwert diesen Optionen im vorliegenden Anwendungsgebiet beizumessen ist.

Zweiter Punkt: In der Nutzenbewertung zur Monotherapie hat das IQWiG aufgrund einer Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus nach Patienten mit metastasierter oder/und rezidivierter Erkrankung unterteilt. Das ist in den Stellungnahmen teilweise sehr kritisch gesehen worden. Wie schätzen Sie – ich spreche jetzt die Praktiker an – den Unterschied in den Studienergebnissen ein? – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht zu Beginn: Die Ergebnisse insgesamt zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in dieser Entität sind nicht völlig überraschend. Wir sehen biologisch, auch von den Risikofaktoren eine relativ große Ähnlichkeit dieser Tumore mit dem Lungenkarzinom, sowohl Plattenepithelkarzinom als auch Nicht-Plattenepithelkarzinom. Insofern ist es plausibel, dass auch in dieser Entität ein Unterschied herauskommt. Das eben erwähnte klare Potenzial für die Überlebenszeit ist wichtig für die mittlere Überlebenszeit. Ich glaube, hier kommt es besonders darauf an, zu sehen, dass es eine Chance für eine deutlich erhöhte Überlebensrate gibt. Es ist schön, das median anzuschauen, aber wichtig ist, ob es eine Gruppe von Patienten gibt, die sehr langfristig profitiert, und das scheint hier so zu sein, sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie.

Ein kritischer Punkt, den wir unter uns, auch mit den Kollegen der HNO und der MKG, intensiv diskutiert haben, ist die Positionierung der Strahlentherapie. Das kommt auf beide Fragen zurück, die Sie gerade gestellt haben. Der erste Punkt ist: Ist Strahlenchemotherapie oder Strahlentherapie eine adäquate zVT? Die Differenzierung, die wir machen würden, ist, dass die Indikation für die jetzige neue Kombinationstherapie im nicht kurativen Setting ist, während wir die Strahlentherapie dominierend im kurativen Setting verorten. Deshalb ist es für uns schwierig, die Strahlentherapie jetzt noch einmal mit nicht kurativem Setting zu sehen. Mein Vorschlag wäre, dass Herr Prof. Dietz aus Leipzig aus der HNO-Heilkunde dazu Stellung nimmt.

Zu der zweiten Frage, Monotherapie differenziert nach lokal rezidiviert und metastasiert, würde ich vorschlagen, dass Herr Privatdozent Klinghammer von der Charité etwas sagt. Er könnte vielleicht noch auf die Frage der Nebenwirkungen eingehen. Das wäre mein Vorschlag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das machen wir so. Danke schön, Herr Wörmann. – Dann fangen wir mit Herrn Prof. Dietz an und danach Herr Privatdozent Dr. Klinghammer. – Herr Dietz, bitte.

Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC): Wie Herr Wörmann schon ausführte, ist diese zVT tatsächlich ein Punkt, den wir als Praktiker durchaus anders sehen, als er vom IQWiG herangezogen wurde. Die hier gegenständliche Betrachtung bezieht sich auf die Erstlinie nach erfolgter Primärtherapie. Bei der Hinzuziehung der Möglichkeiten der zVT vom IQWiG geht das ein wenig durcheinander, dass primärtherapeutische Ansätze mit der

Erstlinientherapie vermischt werden, die eigentlich nach erfolgter Primärtherapie im Rezidivgeschehen einen rein palliativen Ansatz hat. Die primäre, hier angeschriebene Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU ist eine kurative Primärtherapie oder postoperativ auch im Rahmen der Primärtherapie als adjuvante Therapie eingesetzt, aber nicht in der Erstlinie. Da ist streng zu unterscheiden.

Die hier angesprochene Induktion ist alles andere als Standard in der Erstlinientherapie in der palliativen Situation. Die hat allenfalls Bedeutung in der Primärtherapie für den Organerhalt. Beide hier gewählten Alternativen zu dem EXTREME-Protokoll, sprich: Cetuximab, Cisplatin oder Carbo + 5-FU, treffen quasi nicht zu. Das ist ganz wichtig.

Als zweiten Punkt wollte ich erwähnen, dass wir speziell in diesem palliativen Setting recurrent metastatic tatsächlich nicht von lokal und metastasierend unterschiedlich ausgehen. Wir betrachten diese Gruppe gemeinsam, auch was die Therapieindikation angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Prof. Dietz. – Herr Klinghammer, bitte.

Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO): Herr Wörmann und Herr Dietz haben schon einen Teil dessen beantwortet, was ich beantworten soll. Recurrent metastatic wird in der Palliation als gemeinsam betrachtet. Es macht sicherlich keinen Sinn, diese Patienten zu differenzieren. Das ist die palliative Situation, in der eine medikamentöse Therapie indiziert ist. Es ist klinisch nicht üblich, diese Patienten geteilt zu betrachten.

Herr Wörmann hat darum gebeten, dass ich ein Wort hinsichtlich der Nebenwirkungen verliere. Was man festhalten kann – und das ist entitätenübergreifend so – ist, dass die Monotherapie deutlich besser verträglich ist – mit einer geringeren Toxizität als die Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Ludwig oder Herr Maschmeyer, möchten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde Herrn Maschmeyer bitten, dass er das ergänzt, weil er deutlich mehr Patienten behandelt hat und das sicherlich kompetenter beantworten kann. Wir werden später noch zu einigen Detailfragen kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Maschmeyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Ich wollte nur ergänzen, dass es schon Rezidivsituationen gibt, in denen ein fortgeschrittenes Lokalrezidiv da ist, wo eine Strahlentherapie, eine Chemotherapie oder eine Antikörpertherapie durchaus noch einmal zum Ansatz kommt – jenseits dessen, was Herr Wörmann und Herr Dietz ausgeführt haben. Nur würde man das dann nicht, wie in der zVT formuliert, mit einem aggressiven Protokoll machen, mit Cisplatin, 5-FU und Bestrahlung. Es gibt Lokalrezidive, die noch einmal mit einer Radiochemotherapie behandelt werden können, aber nicht mit dem, was hier in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt wird. Das Regime, das hier steht, ist tatsächlich eines, das man nur für die Initialtherapie bei einem nichtoperablen Patienten einsetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Maschmeyer. – Fragen? Wer möchte? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf den Punkt der Aufteilung der Ergebnisse im Gesamtüberleben bei der Monotherapie bei den metastasierenden und rezidivierenden Patienten eingehen. Es klang gerade in den Beiträgen an, als hätten wir die von vornherein getrennt betrachtet, was aber nicht so ist, sondern in der Monotherapie zeigte sich eine Effektmodifikation. Es war so, dass hier verschiedene Dinge zusammenkommen. Das eine ist, dass bei den rezidivierenden Patienten in der Analyse, die der pU vorgelegt hat, der Effekt quasi weg ist – die Punktschätzung liegt knapp bei 1, sogar ein wenig darüber – und sich nur bei den metastasierenden Patienten ein Effekt gezeigt hat. – Das ist das eine.

Zweitens: Eine Besonderheit ist hier, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven in der Gesamtpopulation gekreuzt haben. Zunächst deutete sich ein Nachteil von Pembrolizumab an, der nach acht Monaten zur Kreuzung kommt und dann den langfristigen Vorteil von Pembrolizumab zeigt, den wir auch anerkannt haben. In einer solchen Situation ist es aus unserer Sicht wichtig, dem auf den Grund zu gehen und zu versuchen, zu ergründen, wie es dazu kommen kann. Der Hersteller hat mit seiner Stellungnahme eine neue Subgruppenanalyse eingereicht, indem er die Patienten anders aufgeteilt hat als es in der Studie á priori geplant war. Man muss sagen, dass diese Subgruppenanalyse, die im Studienbericht und im Dossier als metastasierend versus rezidivierend angegeben ist, de facto eine Analyse der Patienten mit Fernmetastasen gegenüber den Patienten ohne Fernmetastasen ist. Das heißt, es gibt eigentlich drei Strata in dieser Studie, nämlich Patienten, die reine Fernmetastasen haben und nicht rezidivierend sind, Patienten, die nur rezidivierend sind, aber keine Fernmetastasen haben, und das Dritte – und das ist das größte Stratum – sind die Patienten, die sowohl eine rezidivierende als auch metastasierende Erkrankung haben.

Der Hersteller hat jetzt in der Stellungnahme die Patienten, die sowohl rezidivierend als auch metastasierend sind, den rezidivierenden zugeordnet und sieht keine Effektmodifikation mehr. Wenn man sich die Daten in der ursprünglichen Analyse anschaut, sieht man, dass zumindest die Patienten mit Fernmetastasen im Kontrollarm eine andere Prognose haben als die Patienten ohne Fernmetastasen. Das heißt, das mediane Überleben in der Kontrollgruppe ist um zweieinhalb Monate geringer als in der anderen Gruppe. Wenn man sich das in der nachgereichten Analyse anschaut, sieht man, dass sich die Prognose in beiden Kontrollgruppen angleicht. Sie liegt in beiden Gruppen bei ungefähr zehn Monaten. Wenn man sich die Daten anschaut, deutet das ein wenig darauf hin, dass die Patienten, die rezidivierend und metastasierend sind, den größten Effekt zeigen und dass es eigentlich angemessen wäre, sich das Dreier-Stratum anzuschauen, wenn man schon eine andere Analyse macht.

Eine Frage an den Hersteller wäre, weil wir das in der Dossierbewertung mehrfach betont haben, dass wir gerade in dieser Situation, in der wir in der Gesamtpopulation diese kreuzenden Kurven haben, auch für die Subgruppenanalyse entsprechende Kaplan-Meier-Kurven benötigen, um dem besser auf den Grund zu gehen, um besser zu verstehen, was das eigentlich bedeutet, auch was die Effektmodifikation bedeutet. Das ist der Grund, weshalb wir den nicht qualifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU antworten? – Frau Barth, bitte.

Frau Barth (MSD): Vielen Dank, Herr Vervölgyi. Ich versuche, der Reihe nach auf Ihre Punkte einzugehen. Aus unserer Sicht gibt es klinisch keinen Anhaltspunkt, warum die Patienten in der rezidivierenden Erkrankung anders profitieren sollten als Patienten mit einer

metastasierenden Erkrankung. Weil es dafür keinen Anhaltspunkt gibt, ist es in der Studie auch kein Stratifizierungsfaktor gewesen. Man erwartet nicht, dass Patienten anders profitieren. Deshalb wird auch nicht danach stratifiziert. Ich glaube, es ist wichtig, dass wir das noch einmal betonen.

Auch gemäß den Leitlinien werden die Patienten gleich behandelt. Wir haben den Effekt gesehen. Wir haben die Subgruppenanalyse in unserem Dossier so eingereicht, sodass wir denken, dass es sich eher um einen Zufallsbefund handelt, vor allem auch, weil wir in keinem anderen Endpunkt den Effekt sehen, dass rezidivierende Patienten anders profitieren als metastasierende, und wir sehen es nur in der Monotherapie. Wir sehen auch in der Kombinationstherapie keinen unterschiedlichen Effekt.

Es ist korrekt. Wir haben uns die Daten noch einmal angeschaut, weil wir es besser verstehen wollten und haben, wie Sie schon sagten, diese neue Subgruppe eingereicht. Die Patienten, die rezidivierend sind und zusätzlich eine rezidivierende Erkrankung mit zervikaler Lymphknotenausbreitung mit oder ohne Metastasen haben, haben wir der Gruppe der rezidivierenden zugeteilt und in der anderen Gruppe die rein fernmetastasierenden angeschaut. Die rein fernmetastasierende Gruppe ist auch wieder relativ klein. In dieser Neueinteilung sehen wir keine Effektmodifikation mehr. Hier sehen wir, dass der Faktor wohl keinen Einfluss mehr auf das Gesamtüberleben hat, sodass wir klar dafür sind, dass der Zusatznutzen auf der Basis der Gesamtpopulation abgeleitet werden soll.

Sie haben noch die Kaplan-Meier-Kurven angesprochen. Es ist korrekt, in der Monotherapie kreuzen die Kaplan-Meier-Kurven in den ersten Monaten. Das können wir klar aus der Kurve sehen. In der Kombinationstherapie kreuzen sich die Kurven nicht. Das ist nur in der Monotherapie. Man muss aber sagen, dass sie sich anschließend klar trennen, und wir haben einen klaren signifikanten Überlebensvorteil. Deshalb ist es aus unserer Sicht umso wichtiger, dass sich der Arzt patientenindividuell entscheidet, ob der Patient eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie bekommen sollte. Wenn zum Beispiel vielleicht ein hoher Remissionsdruck vorliegt, ist es wichtig, dass sich der Arzt dann vielleicht für die Kombinationstherapie entscheidet. Umso besser ist es, dass wir beides zur Verfügung haben. – Ich hoffe, damit konnte ich ein wenig auf Ihre Punkte adressieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Barth. – Ich habe jetzt Herrn Vervölgyi, Frau Müller und Frau Groß. Herr Vervölgyi als erstes.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. Sie haben Recht, das ist in der Studie kein Stratifizierungsmerkmal gewesen. Dennoch war es eine á priori geplante Subgruppenanalyse. Man kann nicht unendlich viele Stratifizierungsfaktoren in einer Studie unterbringen. Das ist schon richtig. Es gab auch schon drei. Trotzdem ist es, wie gesagt, eine á priori geplante Subgruppenanalyse, und man muss sich damit auseinandersetzen.

Was die kreuzenden Kurven betrifft: Das ist nun einmal so. In einer solchen Situation deutet viel darauf hin, dass es eine Gruppe von Patienten gibt, die profitiert und eine Gruppe, die nicht profitiert. In dieser Situation ist es wichtig, sich die Daten anzuschauen. Es ist richtig, was Sie gesagt haben, dass man sowohl therapeutisch als auch prognostisch zwischen metastasierten und rezidivierenden Patienten keine Unterschiede macht, trotzdem sprechen die Daten in der Studie erst einmal etwas anderes. Das ist nur ein Versuch oder eine Möglichkeit, dem auf den Grund zu gehen. Deshalb ist es wichtig, sich die Kaplan-Meier-Kurven anzuschauen. Die haben Sie nicht geliefert. Die Antwort darauf habe ich noch immer

nicht verstanden, warum Sie die immer noch nicht geliefert haben, weil sie tatsächlich dazu beitragen könnten, ein wenig Licht ins Dunkel zu bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU noch einmal Licht ins Dunkel bringen?

Herr Weißflog (MSD): Vielleicht versuche ich es noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, versuchen Sie es einmal.

Herr Weißflog (MSD): Wir haben von verschiedenen Seiten gehört, dass das in der klinischen Praxis keine Rolle spielt. Wir haben versucht, klarzumachen, dass das die klinische Studie nicht abbilden kann, weil das, wie Sie sagten, kein Stratifizierungsfaktor war. Deshalb wurde das in den Studien nicht untersucht. Jetzt haben wir die nochmalige Subgruppenanalyse, die wir in der Stellungnahme nachgereicht haben. Das war auch nicht unsere Idee, sondern weil das IQWiG das moniert hat, haben wir versucht, noch einmal zu unterstreichen, dass es um einen Einmaleffekt geht und keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus vorliegt. Wir konnten sogar zeigen, dass beide Gruppen von der Therapie mit Pembrolizumab profitieren. Wir versuchen, das so aufzuklären und dem so beizukommen.

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

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal auf das Thema Mono- im Vergleich zur Kombitherapie eingehen. Sie, Prof. Klinghammer, haben darauf hingewiesen, dass die Monotherapie deutlich verträglicher als die Kombi-Therapie wäre. Eben haben wir das Überkreuzen der OS-Kurve bei der Monotherapie diskutiert, das sich bei der Kombi-Therapie nicht zeigt. Wir kennen auch aus anderen Indikationen, dass die Immuntherapien unter Umständen etwas verzögert ansprechen. Jetzt ist meine Frage an die Kliniker: Gibt es für Sie Kriterien, wo Sie sich eher für eine Mono- oder eine Kombi-Therapie entscheiden würden, sowohl vor dem Hintergrund der Toxizität als auch des Ansprechens beim Gesamtüberleben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt wurde, glaube ich, eben schon einmal angesprochen. Der große Unterschied der beiden Therapien primär und Kombination liegt in der Remissionsrate. Die Remissionsrate im Vergleich Kombi plus Pembrolizumab ist nicht besser als EXTREME allein. Es sind identische Remissionsraten. Die Remissionsraten sind verglichen mit der Monotherapie zumindest am Anfang in EXTREME deutlich höher. Das heißt, Patienten, die kurzfristig unter Remissionsdruck stehen, symptomatisch progrediente Erkrankung, die wir – und das zeigen die Überlebenskurven – in den ersten Monaten im Vergleich zur Immuntherapie vielleicht sogar verlieren, brauchen die Kombination. Vielleicht sollte ich noch einmal deutlich sagen: Wir reden hier über eine bestimmte Gruppe von Patienten, die eine solche Kombinationstherapie aushalten. Das sind die im relativ guten ECOG-Status, das sind die, die in die Studie aufgenommen wurden. Dazu passen auch die von uns eben diskutierten Vergleichstherapien. Ich glaube, im Moment wäre die Antwort: Nein, wir haben keine ganz harten Kriterien, aber ich glaube, das Kriterium, das wir auch aufgrund der Daten jetzt ableiten können, ist: Kombinationstherapie für Patienten, die kurzfristig eine Remission brauchen mit der Chance des Langzeitbenefits durch Pembrolizumab. Bei Patienten mit langsamen Verläufen ist auch die Monotherapie geeignet, insbesondere wenn wir mehr Ängste vor den Folgen der Chemotherapie haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich noch Herrn Klinghammer als Ergänzenden.

Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO): Man kann ergänzen, dass die Toxizitäten unter der Monotherapie geringer sind. Das schlägt sich letzten Endes in der Lebensqualität der Patienten nieder. Wie Herr Wörmann richtig ausführte, brauchen Patienten mit hohem Remissionsdruck wahrscheinlich eine Chemotherapiekomponente. Aber ein großer Teil der Patienten ist älter, hat Komorbiditäten und qualifiziert nicht für eine intensive Chemotherapiekombination und kann somit nicht in diesem aggressiven Schema behandelt werden, sodass lediglich eine Monotherapie infrage kommt. Damit haben wir jetzt mit Pembrolizumab eine neue Option, die besser verträglich ist als die Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es seitens der AkdÄ noch Ergänzungswünsche?

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Ja, ich würde gern etwas dazu sagen. Ich würde das gern in Zahlen fassen. Wir haben bei Pembrolizumab-Monotherapie eine Ansprechrate in der Gesamtpopulation von 17 %. Bei Patienten mit einem höheren CPS, also einer höheren Expression von PD-L1, geht das auf 19 % hoch. In der Kombination sind das 36 % und bei EXTREME, also der Chemotherapie, ebenfalls 35 % bis 36 %. Wir reden also insgesamt – das wollte ich gern noch einmal einflechten – über ein Remissionsniveau, das nicht besonders erfreulich ist. Gerade wenn wir 17 % Ansprechen bei Pembrolizumab in der Monotherapie in der Gesamtpopulation sehen, muss man nüchtern sagen, das ist keineswegs die Lösung des Problems, sondern wir können das als Monotherapie bei Patienten einsetzen, die kein schnelles Ansprechen brauchen (aber auch von denen, die ein schnelles Ansprechen brauchen, sprechen zwei Drittel nicht an). Aber wir brauchen für die Patienten, die in gutem Zustand sind und bei denen wir schnell ein Ansprechen brauchen, die Kombinationstherapie. Das ist wahrscheinlich wichtiger, als diese CPS-Größenordnung abzufragen und sich unbedingt daran zu halten.

Eine Ergänzung würde ich gern noch machen: Es wurde im vergangenen Jahr zu dem EXTREME-Protokoll, bestehend aus Cisplatin, 5-FU und Cetuximab, eine Alternative präsentiert, das sogenannte TPEx-Protokoll, wo das 5-FU durch Docetaxel ersetzt wurde. Wir haben diese Daten beim ASCO gesehen. Sie sind leider noch nicht publiziert. Ich will nur sagen, dass dort das Überleben nach zwei Jahren bei 28,6 % lag, mithin genau dort, wo es bei Pembrolizumab und Chemotherapie gelegen hat. Das Ansprechen war 46 %. Die Krux all dieser Therapien ist, dass etwa 30 bis 45 % der Patienten schwere Nebenwirkungen haben und weniger als die Hälfte diese Therapien komplett durchlaufen kann.

Was ich damit sagen will, ist, dass sich die Chemotherapie keineswegs verabschiedet, sondern dass auch hier gerade Verbesserungen unterwegs sind, die uns vielleicht erlauben, Pembrolizumab mit einer noch besser verträglichen Chemotherapie zu kombinieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Maschmeyer. – Herr Ludwig, Sie nicken. Kein Ergänzungsbedarf, wie ich sehe. – Frau Müller, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Sie ist beantwortet. Danke. Ich sehe, dass es ein gewisses Spektrum gibt, wie man sich entscheidet, auch abhängig vom Zustand der Patienten. Prof. Klinghammer hat eher hervorgehoben, dass ein Teil der Patienten nicht für aggressive Chemotherapie

geeignet ist. Das sieht man auch an den Daten beim overall survival. Auch Nebenwirkungen können sich auf overall survival auswirken.

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

Frau Groß: Wir haben Fragen im Zusammenhang mit der Festlegung des PD-L1-Status. Wie sind die beiden Biomarker zu bewerten? Wie ist der CPS versus dem TPS zu sehen? In der Erstlinie wird der CPS herangezogen, in der Zweitlinie wurde ein TPS ≥ 50 als Kriterium festgelegt. Die Frage an den pU ist, wieso der CPS herangezogen wurde. Dann eine Frage an die Fachgesellschaften: Herr Maschmeyer sagte eben, dass das hier möglicherweise nicht entscheidend wäre, aber für uns stellt sich schon die Frage: Ist in der Monotherapie bereits ab einem CPS ≥ 1 eine Therapieindikation gegeben oder doch erst ab einem CPS > 20 ? Wie wird das im Zusammenhang mit der individuellen Therapieentscheidung gesehen?

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Dazu kann ich gern etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Maschmeyer, beginnen Sie.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Die Zahlen sind so, dass wir ein Ansprechen bei einem hohen CPS von über/gleich 20 von 23 % haben und bei einem CPS von ≥ 1 von 19 %. Zwischen 19 % und 23 % sehe ich keinen so gewaltigen Unterschied. Beim overall survival sehen wir im Median 12,3 Monate versus 11,5. Auch hier sehe ich keine Schallmauer zwischen der höheren und der geringeren Expression. Ich meine, wenn CPS ≥ 1 ist, ist das eine vernünftige Indikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Maschmeyer. – Sonst noch jemand von den Klinikern? – Ich sehe Herrn Michalski.

Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC): Ich auch, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mit Herrn Dietz an.

Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC): Tatsächlich ist diese Benchmark mit > 1 klinisch sehr wertvoll, weil wir sehr gut diskriminieren können. In Ergänzung zu Herrn Maschmeyer ist es tatsächlich so, dass wir damit erstmals einen Marker haben, der einerseits – sagen wir einmal – circa 80 % der Patienten mitnimmt. Das ist bei TPS über 50 hochproblematisch, weil es da deutlich weniger sind. Da sind wir bei knapp 40 %. Wir haben eine sehr gut diskriminierbare Unterscheidung, wem wir Chemo allein geben und wem wir eine Kombi oder Mono geben können. Im Kontext mit der klinischen Einschätzung ist es ein wunderbarer Diskriminator, der uns wirklich weiterhilft. Der Unterschied zwischen 1 und 20 ist nicht so groß, als dass man diese beiden Schwellen explizit diskutieren sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Michalski, bitte.

Herr Dr. Michalski (MSD): Ich wollte nur eine Ergänzung zur Frage von Frau Groß machen, weil sie meinte, Secondline haben wir den TPS und in der Firstline den CPS. Erst einmal: Es wird beide Male der gleiche Biomarker angeschaut. Der Biomarker ist immer die PD-L1-Expression. Dann schaut man sich verschiedene Scores an. Der eine Score nennt sich CPS. Das ist der combined positive score. Darin sind die Immunzellen und die Tumorzellen enthalten. Beim TPS schaut man sich nur die Expression auf den Tumorzellen an. Die Unterschiedlichkeit, warum es einmal der TPS und einmal der CPS ist, muss man historisch verstehen; denn als die Keynote-48 2014/2015 konzipiert wurde, waren nur die Daten aus der Keynote-1 und später aus der Keynote-12 verfügbar. Dort hat man gesehen, wenn man nach TPS > 50 stratifiziert, hat man für diesen TPS mit dem Cut auf 50 einen prädiktiven

sehr guten Wert. Wenn wir diese Studie ohne diese Stratifizierung nach TPS 50 gemacht hätten, wäre es womöglich zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse gekommen. Das heißt, wir haben uns sehr wohl mit dieser Thematik auseinandergesetzt.

Man muss auch verstehen, es ist, was die Immuntherapie anbelangt, ein enormer Wissenszuwachs. Da reden wir nicht alle fünf Jahre, sondern hier teilweise jährlich. So war es, dass wir dann mit den weiteren Ergebnissen der Keynote-12 und 55 festgestellt haben, dass man bei den Kopf-Hals-Tumoren eine bessere Patientenselektion machen kann, einen besseren prädiktiven Wert hat, wenn wir uns nicht nur die Tumorzellen, sondern auch die Immunzellen anschauen. So ist es dazu gekommen, dass nach TPS stratifiziert wurde, aber dann die Ergebnisse und so auch die Zulassung – das darf man nicht vergessen, die Zulassung betrifft sowohl die Mono- als auch die Kombinationstherapie – für ein CPS > 1. Das heißt, es muss auf jeden Fall nach CPS getestet werden. – Das als Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Michalski. Weitere Ergänzungen dazu? – Frau Groß, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Groß: Ich habe noch eine Nachfrage –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Groß: – zu CPS 1 und 20. Die EMA hat sich diese Subgruppen genauer angeschaut und festgestellt – Man kann sehen, dass möglicherweise die Frühsterblichkeit gerade in der Subgruppe der Patienten mit einem CPS < 20 vorliegt. Die EMA hat gesagt, das wäre eine akzeptable Therapiealternative für diese Patientengruppe aufgrund des verbesserten Nebenwirkungsprofils. Aber ich verstehe Sie jetzt so, dass das für Sie erst einmal nicht das Kriterium wäre, das Sie heranziehen, sondern Sie würden hier eher den Remissionsdruck sehen. Insofern noch einmal die Nachfrage. Wie gesagt, das hängt möglicherweise auch mit den sich kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. Wer möchte? – Herr Michalski.

Herr Dr. Michalski (MSD): Ich bin kein Klinker. Vielleicht könnte ein Kliniker darauf antworten. Aber erst einmal zum Studiendesign: Das Studiendesign war so, dass wir wirklich in dem CPS den Gesamtbefit gesehen haben – mit dem Overall-survival-Benefit und der verbesserten Toxizität. Wenn man sich nachträglich kleine Gruppen anschaut, mag es vielleicht eine weitere Hilfe sein. Aber die Indikation ist so, wie sie ist. Das heißt, der Pathologe gibt einen Wert an. Zugelassen ist die Mono- ebenso wie die Kombinationstherapie mit einem CPS > 1. Alles andere sind Hilfestellungen. Wir können als Hersteller keine generelle Empfehlung geben, wie man diese Zahlen zu werten hat. Herr Dietz hat vorhin sein Vorgehen schon ansatzweise geschildert. Vielleicht gibt es weitere Meinungen. Ich kann dazu jetzt nichts Detaillierteres sagen. Ich glaube, das müssten die Mediziner tun; denn jetzt gibt es die Möglichkeit, sowohl eine Monotherapie oder aber eine Kombinationstherapie zu machen.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Ich könnte dazu etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Maschmeyer.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Ich habe es eben schon einmal angedeutet. Wir freuen uns, wenn der CPS besonders hoch ist, weil wir dann glauben, dass wir ein noch besseres Ansprechen sehen werden, wenn wir eine Immuntherapie geben. Aber die klinische

Entscheidung - müssen wir eine Immuntherapie mit einer Chemotherapie kombinieren? - wird überwiegend vom Remissionsdruck ausgelöst. Wir müssen vielleicht noch sagen, dass wir durchaus Daten gesehen haben, dass solche Biomarker die Expression von PD-L1 in einem Tumor sich über die Zeit ändern kann oder in unterschiedlichen Tumorproben von demselben Tumor unterschiedlich sein kann. Insofern muss man immer ein wenig vorsichtig sein, einen Patienten, der ein CPS von 3 oder irgendetwas hat, da festzulegen. Der spricht wahrscheinlich nicht besonders gut an, drücken wir einmal die Daumen, sondern das kann sich durchaus ändern.

Aber noch einmal: Wir schauen uns den Score an, um zu sehen, ob wir eine Indikation überhaupt rechtfertigen können. Wenn da eine positive Expression ist, geben wir eine Kombinationstherapie, wenn wir unter Remissionsdruck stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Maschmeyer. – Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, Herr Klinghammer war eigentlich noch vorher dran. Ich antworte jetzt trotzdem, aber er soll nicht unterdrückt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann Herrn Maschmeyer nur unterstützen. Wir reden hier nicht über einen binären Marker wie bei einer genetischen Mutationsanalyse, sondern über ein Kontinuum einer Expression. Das ist biologisch variabel. Die Argumente, die Herr Maschmeyer gerade wiederholte, sind dieselben, die wir schon beim Lungenkarzinom hatten. Es gibt eine Heterogenität innerhalb des Tumors, es gibt im Primärtumor Unterschiede zu Metastasen, und es gab auch Hinweise, dass zum Beispiel Strahlentherapie die Expression beeinflussen kann, und zwar eine PD-L1-Expression hochregulieren kann. Insofern ist es, glaube ich, ganz schwierig, sich an solchen artifiziiell strikten Grenzen anzulehnen. Ich glaube, wir müssen die Biologie im Hintergrund haben. Was Herr Maschmeyer sagte, würden wir genauso sehen. Der Remissionsdruck ist bei einem CPS-positiven Patienten dominierend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klinghammer.

Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO): Ich habe dem nichts hinzuzufügen. Herr Maschmeyer und Herr Wörmann haben das ausgeführt, was ich ebenfalls sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Groß: Das ist damit beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Ich wollte noch einmal auf die Frage der Monotherapie und der Interaktion bezüglich des overall survivals zurückkommen. Wenn es noch nicht dran ist und das Thema weiter ausgeführt werden muss, stelle ich das gern zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, machen Sie weiter.

Herr Eyding: Dann habe ich eine Rückfrage an Frau Barth. Sie sagte, sie hätten sonst keine Interaktion. Ich habe das so verstanden, dass wir bei den beiden Endpunkten Zeit bis zur nächsten Therapie und Zeit bis zur nächsten Therapie oder Tod die gleiche und gleichsinnige Interaktion haben. Wie würden Sie sich das erklären? Aus meiner Sicht spricht

es eher dagegen, dass es ein Zufallsbefund ist. Wie Herr Vervölgyi ausgeführt hat, sind das eigentlich drei Strata. Bei den am schwersten betroffenen, weil rezidivierenden und metastasierten Patienten haben wir die besten Effekte. So ganz unplausibel scheint mir das nicht zu sein, auch nicht reiner Zufall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. Wer möchte? – Frau Barth.

Frau Barth (MSD): Das ist korrekt. Wir sehen diesen positiven Interaktionismus auch bei der Zeit bis zur Folgetherapie. Es tut mir leid, dass ich den Endpunkt vorhin nicht explizit angesprochen habe, weil er in der IQWiG-Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde. Aber in den anderen Endpunkten wie den Nebenwirkungen sehen wir es nicht, und wir sehen es im Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie nicht. Aber bei der Zeit bis zur Folgetherapie ist dieser Interaktionstest auch angeschlagen. Das ist korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Würden Sie sagen, dass das Zufall ist, wenn wir das bei etwas, was möglicherweise in der Folge zueinander stattfinden wird, zweimal gleichsinnig haben? Wir haben eigentlich drei Endpunkte, wo wir die gleichen Interaktionen haben: OS, Zeit bis zur Folgetherapie oder Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod. Für mich klingt das eigentlich eher nicht wie Zufall.

Frau Barth (MSD): Bei Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod spielt der Tod mit hinein. Es kann sein, dass es deshalb dort auch auftritt. Die Zeit bis zur Folgetherapie war eine Post-hoc-Analyse. Da sehen wir es auch. Aber in allen anderen Endpunkten sehen wir es nicht. Ich kann Ihnen jetzt nicht sagen, wenn es zweimal auftritt, ab dann ist es kein Zufallsbefund mehr. Ich möchte noch einmal betonen, dass wir klinisch keine Anzeichen sehen. Die Gruppe war recht klein. Die Konfidenzintervalle überlappen sich auch. Wir denken trotzdem, dass es ein Zufallsbefund ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es freut mich sehr, Herr Eyding, dass die Zeit bis zur nächsten Therapie ein wichtiger Endpunkt geworden ist, weil wir das schon öfter angemahnt und angesprochen hatten. Wir halten das für einen klinisch relevanten Punkt und freuen uns, dass das angekommen ist.

Der biologische Punkt zum medizinischen ist ein etwas anderer. Lokal rezidiert und metastasiert sind verschiedene Stadien derselben Krankheit. Es ist eine Frage, was man zuerst diagnostiziert. Wir würden davon ausgehen, dass ein refractory recurrent auch lokal rezidivierendes Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom in absehbarer Zeit in eine Metastasierung übergeht. Das heißt, die Unterscheidung ist einmal die Zeit und möglicherweise auch die Sensitivität der eingesetzten Diagnostik. Mit einem PET-CT würde man möglicherweise metastasiert eher sehen als mit der bisherigen konventionellen Bildgebung. Insofern: Ja, ich finde das extrem wichtig, wie wir es auch formuliert haben. Es ist hypothesengenerierend, ob sich diese Gruppe von Patienten anders verhält. Rein klinisch-medizinisch finde ich es sehr artifiziell, das zu unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann.

Herr Eyding: Ich wollte noch sagen: Für mich ist das mit dem Endpunkt Zeit bis zur nächsten Therapie auch hypothesenstützend. Insofern habe ich das hier angebracht, nicht als patientenrelevanten Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Frau Boldt, Frau Müller und Frau Groß.

Frau Boldt: Ich hätte eine Frage an die Experten zu den Nebenwirkungen in der Monotherapie. Zeigen die Nebenwirkungen der Monotherapie eher einen kleineren oder einen größeren Vorteil vor dem Hintergrund, dass die Patienten, die hier eingeschlossen wurden, „relativ gesund“ sind und vielleicht die positiven Ergebnisse überbewertet werden könnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Experten? – Herr Maschmeyer.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Ich kann mich dazu gern äußern. Wir haben in der Stellungnahme der AkdÄ zwei Punkte angeführt, die wir auf der Negativseite für bedenkenswert halten. Das sind die Dyspnoe und die Schlaflosigkeit. Wir sehen im IQWiG-Papier eine Rate von etwa 9,7 % Schlaflosigkeit bei Pembrolizumab und Chemotherapie und bei der Chemotherapie allein 7,3 %. Das ist in beiden Gruppen durchaus ein relevanter Punkt. Wir haben auch ausgeführt, dass Menschen, die unter Schlaflosigkeit leiden, damit eine deutliche Einschränkung ihrer Lebensqualität in Verbindung bringen. Ich selber muss sagen, wir haben hier in Potsdam Hunderte von Patienten unter Immuntherapie mit allen Indikationen, für die die Checkpoint-Inhibitor-Therapie zugelassen ist, und wir sehen das mit der Schlaflosigkeit bei den Patienten nicht als ganz großes, gravierendes Problem. Aber die Daten sind da, und sie einfach zur Seite zu legen und zu sagen, Schlaflosigkeit spielt eigentlich keine Rolle, das finden wir unterbewertet.

Die Dyspnoe ist eine sehr schwierige Thematik, weil Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren sowohl aufgrund ihres Kettenrauchens als auch aufgrund ihrer Tendenz zur Aspiration, weil sie im Zusammenhang mit der primären Operation Schluckstörungen haben, häufig Probleme in der Lunge haben. Wir sehen das in den CT über zufällig häufig. Ob das jetzt Dyspnoe aufgrund einer Lungenerkrankung, aufgrund einer aufkommenden Infektion durch Aspiration oder Dyspnoe als Nebenwirkung der Checkpoint-Inhibitor-Therapie ist, ist ungeheuer schwer auseinander zu halten. In den sehr umfangreichen Appendix-Daten der Keynote-Studie taucht dieser Punkt der Dyspnoe, der Pneumonitis, der Pneumonie, der Atemwegsaffektion etc. an verschiedensten Stellen mit unterschiedlichen Prozentsätzen auf. Die Dyspnoe ist ein gravierender Punkt, aber sie ist ungeheuer schwer zuzuordnen, ob es tatsächlich eine spezifische Nebenwirkung von Pembrolizumab ist. Ich bin da sehr im Zweifel und würde sagen, man muss sich jedes Mal mit CT präzise anschauen, ob das eine beidseitige neu aufgetretene Entzündungsreaktion ist, die für eine immunvermittelte Nebenwirkung spricht, oder ob es eines der zahlreichen pulmonalen Probleme ist, die wir bei diesen Patienten sehr regelmäßig sehen.

Das sind die beiden Punkte, die zulasten von Pembrolizumab in den Unterlagen zu finden sind. Aber es muss klar herausgestellt werden, dass alle anderen gravierenden Nebenwirkungen, auch die Adhärenz zur Therapie bei Pembrolizumab deutlich besser waren als bei der Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Maschmeyer. – Ich habe noch Herrn Michalski, der ergänzen wollte.

Herr Dr. Michalski (MSD): Vielen Dank, Herr Prof. Maschmeyer, für Ihre Ausführungen. Wir haben uns den Punkt Schlaflosigkeit auch angeschaut. Das ist korrekt. Wir sehen in der Subskala Schlaflosigkeit des EORTC einen Nachteil von Pembrolizumab in der

Monotherapie. Aber ich muss auch deutlich sagen, wir können uns diesen Effekt im Augenblick nicht erklären; denn wenn wir uns alle anderen Studien, Dossiers und Verfahren zu Pembrolizumab anschauen, konnten wir diesen Effekt bislang nicht beobachten. Deshalb ist für uns schwer nachzuvollziehen, warum das gerade bei diesen Patienten der Fall ist. Sie haben schon gesagt, wie schwierig die Beurteilung der Dyspnoe bei diesen Patienten ist. Deshalb denken wir auch, dass es sich bei der Pembrolizumab-Monotherapie eher um einen Zufallsbefund handelt; denn für Schlaflosigkeit gibt es bei diesem Patientenkollektiv unterschiedlichste Möglichkeiten, warum es dazu führt. Wenn zum Beispiel eine Nebenwirkung auftritt, bei der der Patient ein Steroid bekommen müsste, kann es dazu führen, dass dieser Patient eher schlaflos ist. Oder wenn wir uns die Chemotherapieprotokolle, also Pembrolizumab plus Chemotherapie und EXTREME plus Chemotherapie anschauen, ist es so, dass die Antiemese eventuell eher müde macht.

Das sind alles nur Erklärungsversuche, verstehen Sie mich nicht falsch. Wir haben dafür keine Erklärung. In diesen Gruppen sehen wir, dass bei Pembrolizumab plus Chemotherapie oder auch EXTREME weniger Schlaflosigkeit ist als bei den Patienten, die Pembrolizumab Mono bekommen. Es ist unwahrscheinlich schwierig, hier eine plausible Antwort geben zu können.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Darf ich kurz ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Herr Maschmeyer.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Ja, es ist über Schlaflosigkeit, also insomnia oder sleep disturbance oder wie man das nennt, in der Fachliteratur unglaublich wenig publiziert. Ich habe einmal auf der pharmakologischen Internetseite drugs.com geschaut, wo ich gern einmal schaue, wenn es um Interaktionen und relevante Nebenwirkungen von Substanzen geht. Dort steht für Pembrolizumab „insomnia up to 14 percent“. Also bis zu 14 % sind zumindest dort schon mit Schlaflosigkeit registriert und eingetragen. Aber ich muss sagen, ich finde die Evidenz dafür in der Literatur auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Maschmeyer. – Frau Boldt, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Boldt: Ich habe noch eine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Boldt: Die Antworten erklären, warum die negativen Erkenntnisse mit einem Fragezeichen versehen sind. Wie ist es aber mit den Verbesserungen, mit den geringeren Nebenwirkungen zum Beispiel beim Blut, in der Lymphe? Werden die als großer Vorteil gesehen, weil die Patienten in der Studie, wie gesagt, „relativ gesund“ waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Dietz, bitte.

Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC): Die Schlaflosigkeitsdebatte, die jetzt aufgrund der Datenlage hochpoppt, sehen wir in dieser diskutierten Dominanz nicht. Es ist tatsächlich so, dass die Patienten mit rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren mit einer entsprechenden Komorbidität, die erheblich ist – Die Lungen- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dergleichen, die Tabak- und Alkohol-assoziierten Probleme sind erheblich. Natürlich ist die deutlich geringere Toxizität, soweit ein Mono-Regime sinnvoll ist, bei allen im Vorfeld angesprochenen Einschränkungen ein Segen für die Patienten. Allein die Tatsache, dass wir es hier mit einer effektiven Therapie mit deutlich reduzierter Toxizität gegenüber EXTREME

zu tun haben, ist ein Riesenspunkt in der Erstlinie. Es ist völlig korrekt, das noch einmal klar zu betonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dietz. – Gibt es Ergänzungen dazu? – Keine. Frau Boldt, okay?

Frau Boldt: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich noch Frau Groß und danach Frau Müller.

Frau Groß: Wir haben eine Frage zu den Nebenwirkungen bei der Kombi-Therapie. Hier haben sich bei den schweren immunvermittelten UE erstaunlicherweise Vorteile gegenüber dem EXTREME-Regime gezeigt. Da ist die Frage an die Kliniker: Inwieweit ist das plausibel? Oder ist es möglicherweise in dem Zusammenhang zu sehen, dass die immunvermittelten Nebenwirkungen erst später auftreten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Allgemeine Sprachlosigkeit. Zunächst einmal Herr Michalski, bitte. Er ist zwar kein Kliniker, aber er kann die Zeit überbrücken bis sich die Kliniker gesammelt haben. Bitte.

Herr Dr. Michalski (MSD): Natürlich haben wir uns darüber auch Gedanken gemacht. Man darf nicht vergessen, dass das Cetuximab in dem EXTREME auch ein Antikörper ist. Er wirkt anders. Er hat einen anderen Wirkmechanismus. Es ist ein chimärer Ig-1 monoklonaler Antikörper. Sie müssen wissen, wenn Sie sich zum Beispiel die Fachinformation zum Cetuximab anschauen, dass dort explizit beschrieben wird, dass die Patienten zum Beispiel ein Antihistaminikum und ein Korticosteroid bekommen können oder sogar sollen, um das Risiko anaphylaktischer Schocks zu reduzieren und um Risiken bezüglich einer Immunüberreaktion zu minimieren. Das wäre ein Erklärungsversuch. Wir haben in beiden Regimen jeweils einen Antikörper. Ein Antikörper ist ein Fremdeiweiß, und der Körper geht damit unterschiedlich um. Das wäre vielleicht ein Erklärungsversuch. Mehr kann ich dazu aber auch nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist wieder spekulativ. Es sind zwei Punkte zu berücksichtigen: Das eine ist, ein Teil der eingesetzten Chemotherapie ist immunsuppressiv an sich und anders als von Herrn Michalski dargestellt, werden bei der Chemotherapie hochdosierte Steroide als Antiemetikum eingesetzt. Auch das kann einen Einfluss haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Groß, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Groß: Ja, vielen Dank. Die Frage ist damit beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich noch Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das hat sich erledigt. Herr Wörmann hat das schon vor längerer Zeit adressiert. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist gut. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Wir sehen keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht – – Frau Groß, Sie haben sich noch einmal gemeldet. Bitte.

Frau Groß: Wir hätten noch eine letzte Frage zum Stellenwert der PD-L1-Therapie in der Secondline. Die Frage an die Fachgesellschaften ist, ob sie das tatsächlich explizit als Therapiestandard ansehen. Das ist im Zusammenhang mit der möglicherweise nicht

ausreichend zur Verfügung stehenden Progressionstherapie zu sehen. Wir wollten noch einmal wissen, ob das tatsächlich von den Klinikern in der Secondline übereinstimmend als Therapiestandard gesehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Maschmeyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Wir haben im vergangenen Jahr die Immuncheckpoint-Inhibition mit Pembrolizumab im G-BA secondline verhandelt. Da ist, glaube ich, alles an Daten auf den Tisch gekommen, was es dazu gab. Insofern war das bislang eine vollkommen unstrittige Indikation. Wenn wir jetzt die Immuncheckpoint-Inhibition in der ersten Linie haben, stellt sich die Frage, was mit den Patienten passiert, die entweder nicht ansprechen oder die erst ansprechen, aber dann doch wieder progredient sind. Ich habe gestern noch einmal nachgelesen und eine ganz frische Publikation aus dem *European Journal of Cancer* gefunden, wo bei 82 Patienten nach Versagen von Immuncheckpoint-Inhibition unter Chemotherapie eine Ansprechrate von 30 % gesehen worden ist, also sehr vergleichbar mit dem, was wir auch in der Firstline sehen. Wir können also nach initialer Immuntherapie ohne Weiteres beim Versagen in der zweiten Linie wieder auf eine Chemotherapie oder Chemo- und Antikörpertherapie zurückgreifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Maschmeyer. – Jetzt habe ich Herrn Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Ist das die Überleitung zum Schlusswort? Dann würde ich das annehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Dann noch einmal Herr Dr. Klinghammer.

Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO): Man kann noch ergänzen, dass es bis zur Einführung der Immuntherapie keine etablierte Standard-Zweitlinientherapie gab. Für die Patienten, die in der Erstlinie keine Immuntherapie bekommen, bleibt die Immuntherapie in der Zweitlinie Standard. Das andere Vorgehen hat Herr Maschmeyer schon erklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Weißflog, bitte.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Sehr geehrte Damen und Herren! Ich denke, das war eine sehr umfassende und vielseitige Diskussion, auch unter diesen neuen technischen Voraussetzungen. Ich möchte es kurz machen. Heute wurden viele Dinge angesprochen. Mit Pembrolizumab haben wir jetzt eine wirksamere und gleichzeitig besser verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Erstmals auch die Möglichkeit für die Patienten, chemotherapiefrei behandelt zu werden oder – das wurde heute sehr ausführlich diskutiert – je nach Wahl des Patienten und des Arztes gegebenenfalls auch in Kombination mit Chemotherapie, gerade beispielsweise bei den Patienten mit hohem Remissionsdruck und hoher Tumorlast.

Der einzige Punkt, den ich aus der Diskussion noch einmal aufgreifen möchte, ist das Thema der Aufteilung in den Krankheitsstatus, rezidivierend und metastasierend. Ich denke, es ist deutlich geworden, dass im klinischen Alltag – und wir reden hier von einem palliativen Setting – diese künstliche Trennung keine therapeutische Konsequenz hat. Das war, wie gesagt, auch kein Stratifizierungsfaktor. Auch bei der nachgereichten Subgruppenanalyse haben wir keine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“ gesehen. Beide

Gruppen profitieren davon. Das heißt aus unserer Sicht, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation für diese Nutzenbewertung herangezogen werden sollten.

In der Gesamtschau sehen wir also in der Monotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und in der Kombi insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen durch die Abschwächung bzw. Verringerung von Symptomen, gute Verträglichkeit und den signifikanten Überlebensvorteil. – Dabei möchte ich es bewenden lassen und sage noch einmal vielen Dank von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, Herr Weißflog. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Antworten gegeben haben. Wir werden das, was gesagt wurde, selbstverständlich in die Nutzenbewertung einbeziehen. Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie unter diesen erschwerten Bedingungen teilgenommen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-208 Pembrolizumab

Stand: November 2018

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

Pembrolizumab

als **Monotherapie** oder in Kombination mit Platin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

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 (auch in Kombination mit Chemotherapie als Radiochemotherapie)*

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	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 1) angezeigt.</p>
Cetuximab L01XC06 Erbix®	<p>Erbix ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, • in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung. <p><u>Abschnitt 4.2: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches</u> Bei Patienten mit rezidivierendem und/oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich wird Cetuximab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie angewendet, gefolgt von Cetuximab als Erhaltungstherapie bis zur Progression der Erkrankung.</p>
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 Teva®	<p>Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: [...] – fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich [...] Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.</p>

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 Hospira	Docetaxel Hospira 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, [...]
5-Fluorouracil L01BC02 z.B. Fluorouracil Accord	<u>4.1. Anwendungsgebiete:</u> [...] – bei der Behandlung von lokal rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses. <u>4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:</u> [...] – Karzinome des Kopfes und des Halses: Fluorouracil wird vorzugsweise in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin verwendet.
Mitomycin L01DC03 z.B. Mitomycin medac	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: [...] • fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	33
Referenzen	35

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 nonmetastatic 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: Erstlinienbehandlung 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 11 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte in dem Anwendungsgebiet identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Garcia-Leon FJ et al., 2017 [3].

Treatment of Advanced Laryngeal Cancer and Quality of Life. Systematic Review

Fragestellung

to compare the quality of life of patients with advanced laryngeal cancer treated while preserving the organ (using chemotherapy and radiotherapy) in comparison with surgical treatment.

Methodik

Population:

- Primary advanced stage squamous cell carcinoma of the larynx (stages III and IV of the American Joint Committee on Cancer) with a diagnosis confirmed by biopsy and previously untreated.

Intervention/Komparator

- Patients were then treated by chemotherapy and radiotherapy while preserving the organ, and the results were compared with those of patients treated by surgery plus radiotherapy, analyzing their quality of life

Endpunkte:

- QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- MedLine, EMBASE, and PubMed (1991---2014) and Web of Science (2012---2014)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The criteria of the Cochrane Collaboration were used to assess the risk of bias and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) for the level of evidence

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 studies with data corresponding to 211 patients were included (74 treated with preservation of the organ and 137 with surgery), of which 123 were in a retrospective cohort of a hospital 15 while the others were in cancer registers: 46 patients in a randomised clinical trial and 42 in a transversal study.
- Induction chemotherapy was used in one study while it was used concomitantly in the other two.

Charakteristika der Population:

- All of the patients had stage III or IV tumours, distributed at 50% each in the only study for which this is known.

Table 2 Study Population Characteristics.

Study	Follow-up duration Time (range)	Patients Number	Age Years (Range)	Stage (%)	Location (%)	
					Glottis	Supraglottis
<i>Bussu et al. (2013)^{15, a}</i>						
Preservation		34	M_e 64 (40–83)	III (41), IV (59)	27	73
Surgery		89	M_e 65 (31–79)	III (29), IV (71)	65	35
Total	M_e 26 months	123		III (33), IV (67)		
<i>Terrel et al. (1998)¹⁴</i>						
Preservation		21	\bar{x} 61.2	III (57), IV (43)		
Surgery		25	\bar{x} 55.7 [*]	III (44), IV (56)		
Total	\bar{x} 10.4 years (8.5–12.7)	46	\bar{x} 58.3	III (50), IV (50)		
<i>Hanna et al. (2004)¹³</i>						
Preservation		19	$\bar{x} \pm SD$ 60.8 (± 8.6)			
Surgery		23	65.6 (± 10.3)			
Total	\bar{x} 15 months (3–53)	42		III, IV ^b		
<i>Total</i>						
Preservation		74				
Surgery		137				
Total		211				

SD: standard deviation; M_e : mean; \bar{x} : average.
^a The duration of follow-up and age also include 43 patients treated with cricohyoidopexy.
^b Without information on stage.
^{*} $P < .005$.

Qualität der Studien:

- The quality of these studies was low.

Studienergebnisse:

- Keine metaanalytische Auswertung:
 - The results were contradictory, on occasion they favoured surgery, and on other occasions chemotherapy, but in general there were no statistical differences between the treatments.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There are not enough studies of quality to establish differences in the quality of life in patients with advanced laryngeal cancer according to the treatment received.

Kommentare zum Review

- The studies were heterogeneous, with different methodology, undersized, limitations in quality with high risk of bias and use of different measurement scales.

3.4 Leitlinien

SIGN, 2014 [10].

Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma. A national clinical guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Guideline for management of primary cutaneous SCC

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Peer reviewed and evidence based: Evidence for this guideline was synthesized in accordance with SIGN methodology. A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Evidence and Information Scientist. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2007-2012.

LoE/GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High quality systematic reviews of case control or cohort studies
2 ⁺⁺	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Empfehlungen

Chemotherapy:

There is insufficient evidence on which to base any recommendation.

- ✓ Systemic chemotherapy for the management of patients with primary cutaneous SCC should not be used outside of a clinical trial.
- Systemic chemotherapy may be appropriate for patients with metastatic SCC.

Referral to the multidisciplinary team

The guideline development group considers that referral is appropriate where any of the high-risk features identified in section 3 are present.

R Where any of the following high-risk features are present, patients with primary SCC should be discussed at a skin cancer multidisciplinary team meeting:

- SCC arising on the ear
- tumour diameter >20 mm
- tumour thickness >4 mm
- tumour extension beyond dermis into or through subcutaneous fat
- perineural invasion
- poorly differentiated
- desmoplastic subtype
- immunosuppression.
- ✓ recurrent SCC
- established or suspected metastatic SCC
- nose, external lip, eyelid and scalp tumour site
- association with special clinical situations
- adenosquamous histological subtype
- spindle cell histological subtype
- pseudoangiosarcomatous histological subtype
- acantholytic histological subtype
- lymphovascular invasion
- tumour excision margins involved at deep or peripheral margins.

MDT discussion is desirable where:

- a tumour is at a surgically challenging site
- the referring clinician requests discussion due to specific clinical management issues, such as cognitive impairment or significant medical comorbidities.

All SCC including low risk SCC should be reported on a minimum dataset (see Annex 5) which allows all high-risk SCCs to be fast tracked to the MDT.

Data on all SCC should be subject to clinical audit and sent to the Cancer Registry.

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

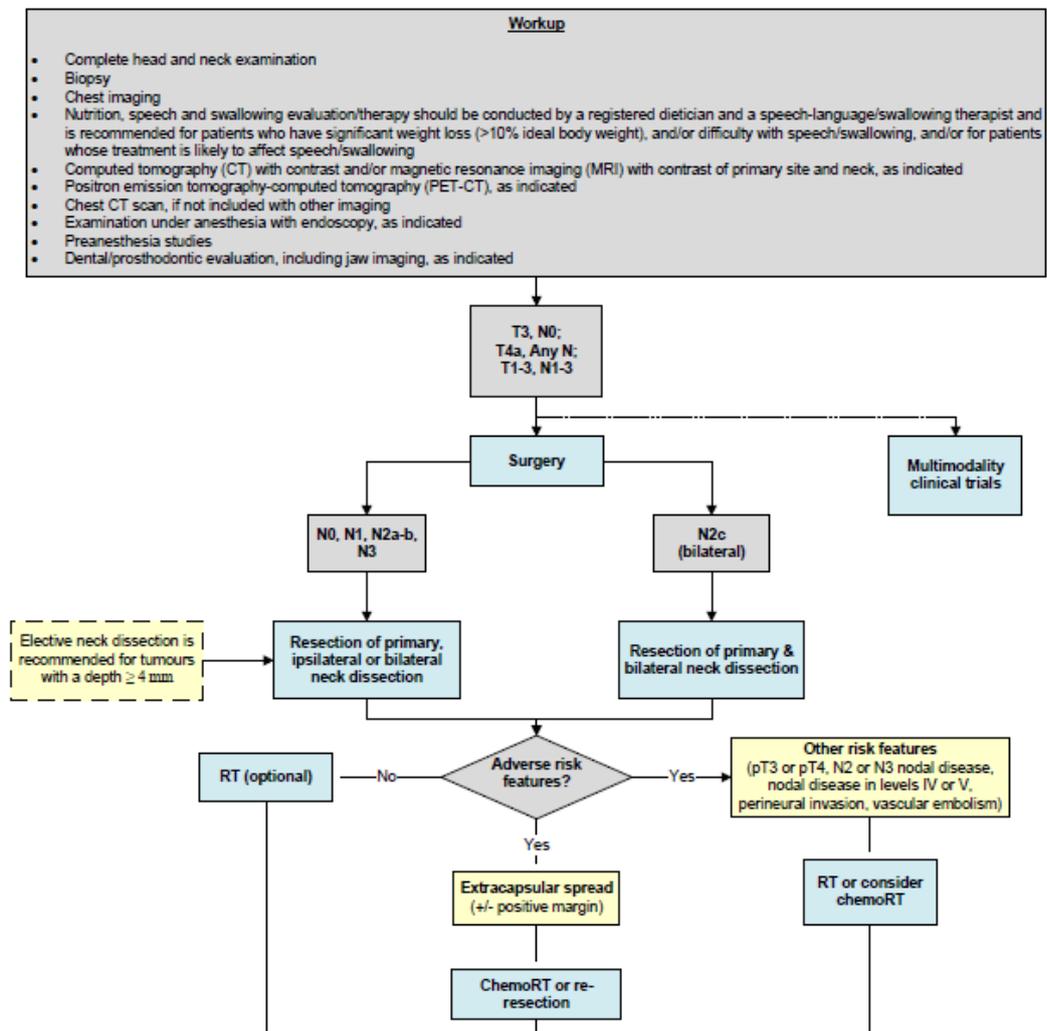
3a. Treatment options for advanced-stage oral cavity cancer (T3, N0; T1–3, N1–3; T4a, Any N).

- 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 ≥ 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)

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.

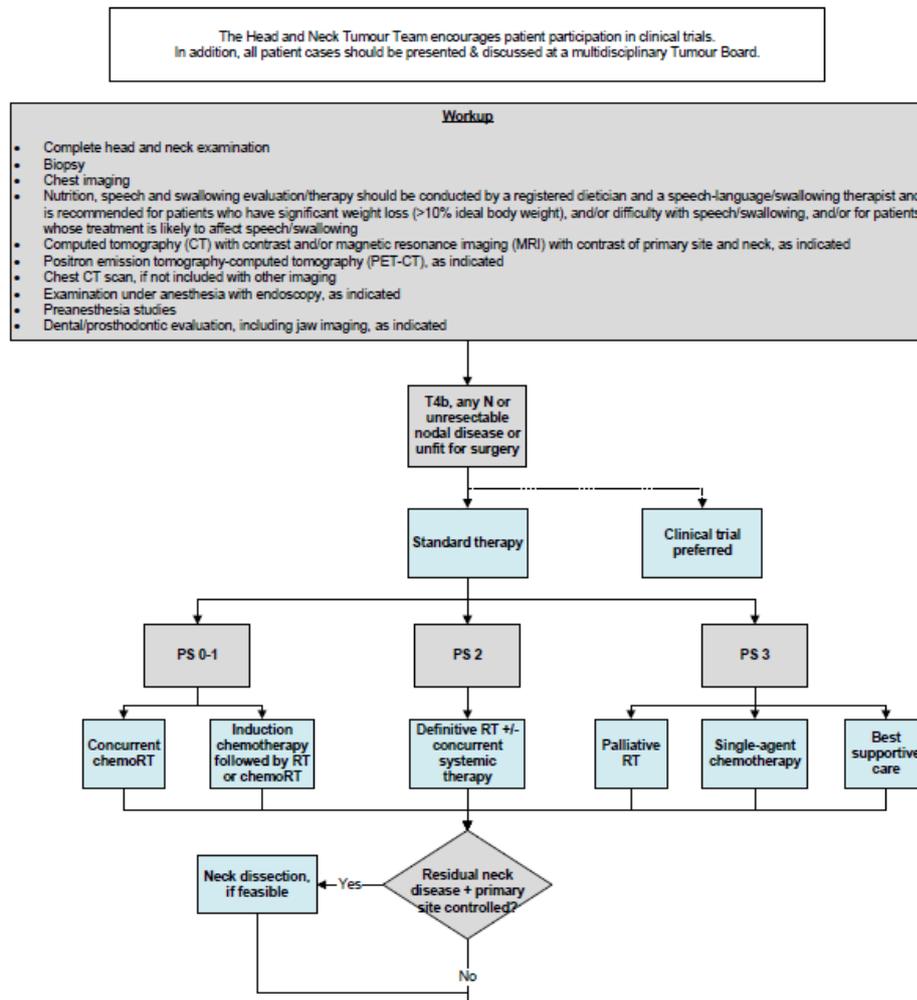


3b. Treatment options for very advanced-stage oral cavity cancer (T4b, Any N or unresectable nodal disease or unfit for surgery):

- 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

Cancer Care Ontario (CCO), 2015 [11].

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 non-metastatic (stage III or IV) or recurrent/metastatic HNSCC.

Recommendations

(...) 2. Untreated Recurrent and/or Metastatic HNSCC

- Cetuximab in combination with platinum-based combination chemotherapy is superior to chemotherapy alone in patients with recurrent and/or metastatic HNSCC, and is recommended to improve OS, PFS, and response rate in suitable patients.
 - Vermorken et al. reported that the addition of cetuximab to chemotherapy (cisplatin or carboplatin plus 5-FU) improved OS (10.1 months vs. 7.4 months; $p=0.04$), PFS (5.6 months vs. 3.3 months, $p<0.001$) and response rate (36% vs. 20%; $p<0.001$) compared to chemotherapy alone in patients with recurrent/metastatic HNSCC.
 - In a small randomized trial, Burtness et al. found that the addition of cetuximab to cisplatin improved the objective response rate (26% vs. 10%; $p=0.03$) but did not improve OS (9.2 months vs. 8.0 months; $p=0.21$) or PFS (4.2 months vs. 2.7 months; $p=0.09$), although the trial was inadequately powered to assess these outcomes.
 - In addition to the adverse effects mentioned above, hypomagnesemia was increased in patients receiving cetuximab in combination with cisplatin.

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
Strength of recommendation	
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
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 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/m² 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.

Quon H et al., 2017 [9].

American Society for Radiation Oncology (ASTRO)

Radiation Therapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the role of definitive or adjuvant radiation therapy in the treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC)?

→ Adults with any stage of OPSCC

Methodik

Grundlage der Leitlinie

An ASCO Expert Panel was convened to consider endorsing the ASTRO Radiotherapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Evidence-Based Guideline recommendations that were based on a systematic review of the medical literature. The ASCO Expert Panel considered the methodology used in the ASTRO guideline by considering the results from the AGREE II review instrument.

The ASTRO guideline was reviewed by ASCO content experts for clinical accuracy and by ASCO methodologists for developmental rigor. On favorable review, an ASCO Expert Panel was convened to review the guideline contents and recommendations. The ASCO guideline approval body, the Clinical Practice Guidelines Committee, approved the final endorsement.

Recherche/Suchzeitraum:

- search date of January 2014 to July 2016

LoE/GoR

- ASTRO recommendations are with qualifying statements or modifications added by the ASCO panel listed in bold italics

Recommendations

1. Recommendations for the addition of systemic therapy to definitive radiotherapy in the treatment of OPSCC.

- In the scenario of AJCC stage IVA-IVB disease:
 - Concurrent high-dose intermittent cisplatin should be delivered to patients with stage IVA-IVB OPSCC receiving definitive radiotherapy (Recommendation strength: strong; Quality of evidence: high).
 - Concurrent cetuximab or carboplatin-fluorouracil may be delivered to patients with stage IVA-IVB OPSCC receiving definitive radiotherapy who are not medically fit for high-dose cisplatin (Recommendation strength: conditional; Quality of evidence: high).
 - Concurrent weekly cisplatin may be delivered to patients with stage IVA-IVB OPSCC receiving definitive radiotherapy who are not medically fit for high-dose cisplatin, after a careful discussion of patient preferences and the limited prospective data supporting this regimen (Recommendation strength: conditional; Quality of evidence: low).
 - Concurrent cetuximab should not be delivered in combination with chemotherapy to patients with stage IVA-IVB OPSCC receiving definitive radiotherapy (Recommendation strength: strong; Quality of evidence: high).
 - Intra-arterial chemotherapy should not be delivered to patients with stage IVA-IVB OPSCC receiving definitive radiotherapy (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: high).
- In the scenario of stage III disease:
 - Concurrent systemic therapy should be delivered to patients with T3 N0-1 OPSCC receiving definitive radiotherapy (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: moderate).
 - Concurrent systemic therapy may be delivered to patients with T1-T2 N1 OPSCC receiving definitive radiotherapy who are considered at particularly significant risk for locoregional recurrence, after a careful discussion of patient preferences and the limited evidence supporting its use (Recommendation strength: conditional, Quality of evidence: low).

2. Recommendations for delivery of postoperative radiotherapy with and without systemic therapy following primary surgery of OPSCC.

- In the scenario of positive margins and/or extracapsular nodal extension:
 - Concurrent high-dose intermittent cisplatin should be delivered with postoperative radiotherapy to patients with positive surgical margins and/or extracapsular nodal extension; this high-risk population includes patients independent of HPV status or the extent of extranodal tumor (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: moderate).
 - Concurrent weekly cisplatin may be delivered with postoperative radiotherapy to patients who are considered inappropriate for standard high-dose intermittent cisplatin after a

- careful discussion of patient preferences and the limited evidence supporting this treatment schedule (Recommendation strength: conditional, Quality of evidence: low).
- For the high-risk postoperative patient unable to receive cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy, radiotherapy alone should be routinely delivered without concurrent systemic therapy; given the limited evidence supporting alternative regimens, treatment with noncisplatin systemic therapy should be accompanied by a careful discussion of the risks and unknown benefits of the combination (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: moderate).
 - Patients treated with postoperative radiotherapy should not receive concurrent weekly carboplatin (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: moderate).
 - Patients treated with postoperative radiotherapy should not receive cetuximab, either alone or in combination with chemotherapy, although such regimens are currently under investigation (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: low).
 - Patients treated with postoperative radiotherapy should not routinely receive concurrent weekly docetaxel given the limited evidence supporting its use, although such regimens are currently under investigation (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: low).
 - Patients treated with postoperative radiotherapy should not receive concurrent mitomycin-C, alone or with bleomycin, given the limited evidence and experience supporting its use (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: moderate).
 - Postoperative chemotherapy should not be delivered alone or sequentially with postoperative radiotherapy (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: high).
 - In the scenario of intermediate-risk pathologic factors such as lymphovascular invasion (LVI), perineural invasion (PNI), T3-T4 disease, or positive lymph nodes:
 - Patients with intermediate-risk factors should not routinely receive concurrent systemic therapy with postoperative radiotherapy (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: moderate).
 - Patients with intermediate-risk factors whose surgical procedure and/or pathologic findings imply a particularly significant risk of loco regional recurrence may receive concurrent cisplatin-based chemotherapy after a careful discussion of patient preferences and the limited evidence supporting its use in this scenario; alternative systemic treatment regimens should only be used in the context of a clinical trial (Recommendation strength: conditional, Quality of evidence: low).
 - Postoperative radiotherapy should be delivered to patients with pathologic T3 or T4 disease (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: low).
 - Postoperative radiotherapy should be delivered to patients with pathologic N2 or N3 disease (Recommendation strength: strong, Quality of evidence: low).
 - Postoperative radiotherapy may be delivered to patients with pathologic N1 disease without extracapsular nodal extension after a careful discussion of patient preferences and the limited evidence of outcomes following surgery alone in this scenario (Recommendation strength: conditional, Quality of evidence: low).
 - Postoperative radiotherapy may be delivered to patients with LVI and/or PNI as the only risk factor(s) after a careful discussion of patient preferences and the limited evidence of outcomes following surgery alone in this scenario (Recommendation strength: conditional, Quality of evidence: low).

- In the scenario of no pathologic risk factors: Postoperative radiotherapy may be delivered to patients without conventional adverse pathologic risk factors only if the clinical and surgical findings imply a particularly significant risk of loco regional recurrence, after a careful discussion of patient preferences and the potential harms and benefits of radiotherapy (Recommendation strength: conditional, Quality of evidence: low).

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
Strength of recommendation	
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
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 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

Recurrent and metastatic disease treatment

The multidisciplinary team will assess the possibility of salvage surgery (operable tumour) or re-irradiation with or without chemotherapy/cetuximab. In the presence of oligometastatic disease, treatment with curative intent should also be discussed.

Once this option is discarded the treatment of choice is palliative chemotherapy:

- First-line treatment

1. Chemotherapy-naive patients

- In the patient with a performance status of 0/1 the first choice is the combination of cisplatin, 5-fluorouracil, and cetuximab. If the patient is medically unfit to receive cisplatin the use of carboplatin may be an option. Cetuximab should be maintained until progression or unacceptable toxicity.
- If the patient cannot be treated with platinum (concomitant disease, previous treatment, etc.) or patients with PS 2, the treatment of choice is best supportive treatment of symptoms. In these patients, the combination ERBITAX (paclitaxel plus cetuximab) should be considered.
- The treatment of choice for patients with PS ≥ 3 is best supportive care of symptoms.

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.

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 (<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>)
Weak	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, 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"> 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. 	Strong	Very low

Evidenzgrundlage:



Conclusions

Chemoradiotherapy versus best supportive care

- There is evidence of very low quality 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

- There is evidence of very low quality 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

- There is evidence of very low quality 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

- There is evidence of very low quality that in adult patients (≥ 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 (≥ 18 years of age) with metastatic HNSCC or locally recurrent HNSCC.
- There is evidence of low quality that in adult patients (≥ 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 (≥ 18 years of age) with metastatic HNSCC or locally recurrent HNSCC.

Salvage treatment

Recommendations	Strength of Recommendation	Level of Evidence
<ul style="list-style-type: none">• 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.	Weak	Very low
<ul style="list-style-type: none">• 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.	Weak	Very low

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
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"> 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. 	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 (≥ 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 (≥ 18 years of age) with metastatic HNSCC or locally recurrent HNSCC.
- Evidence of low quality demonstrated that in adult patients (≥ 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 (≥ 18 years of age) with metastatic HNSCC or locally recurrent HNSCC.

Locoregional recurrence

Recommendations	Strength of Recommendation	Level of Evidence
<ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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

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

Nasopharyngeal cancer treatment

Leitlinienorganisation/Fragestellung

1. What diagnostic and baseline investigations are recommended for patients with suspected or confirmed NPC?
2. What are the recommended treatment options for NPC?
3. 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): 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).

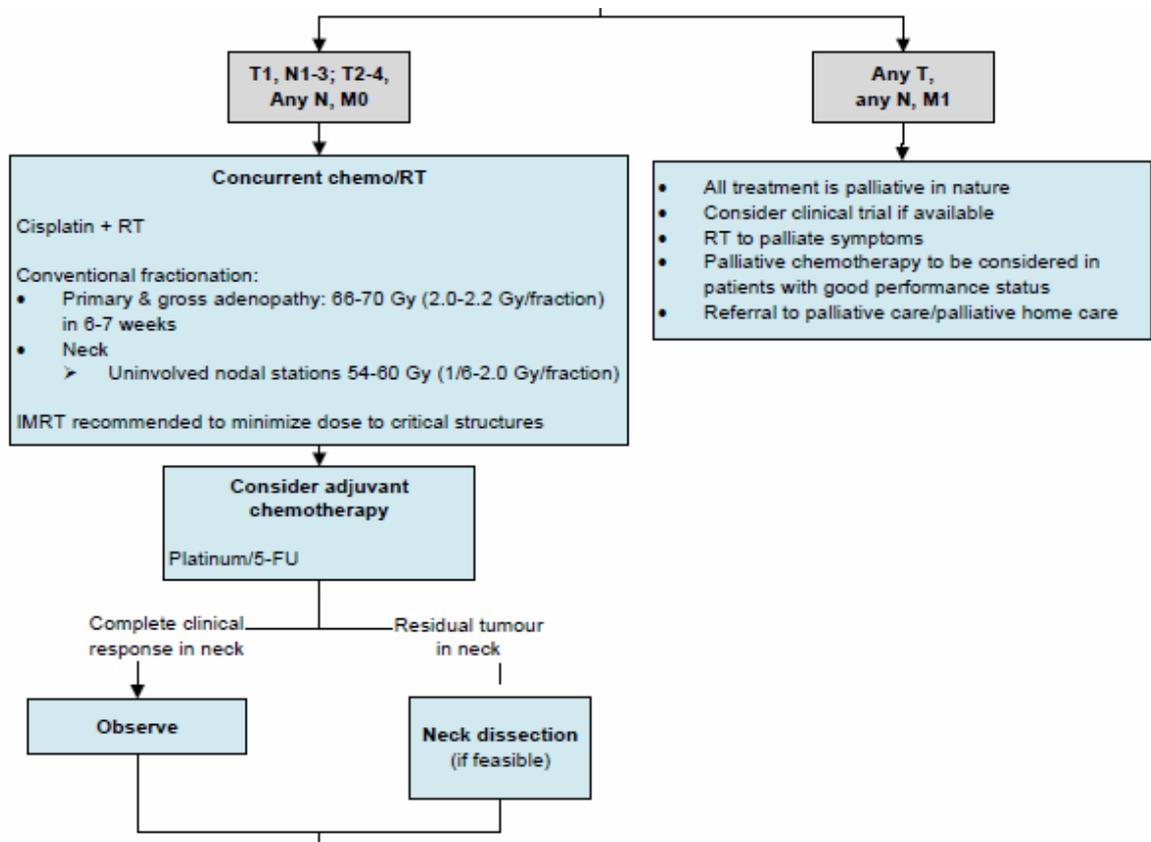


Figure 1: Therapy algorithm for advanced/metastatic disease

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.

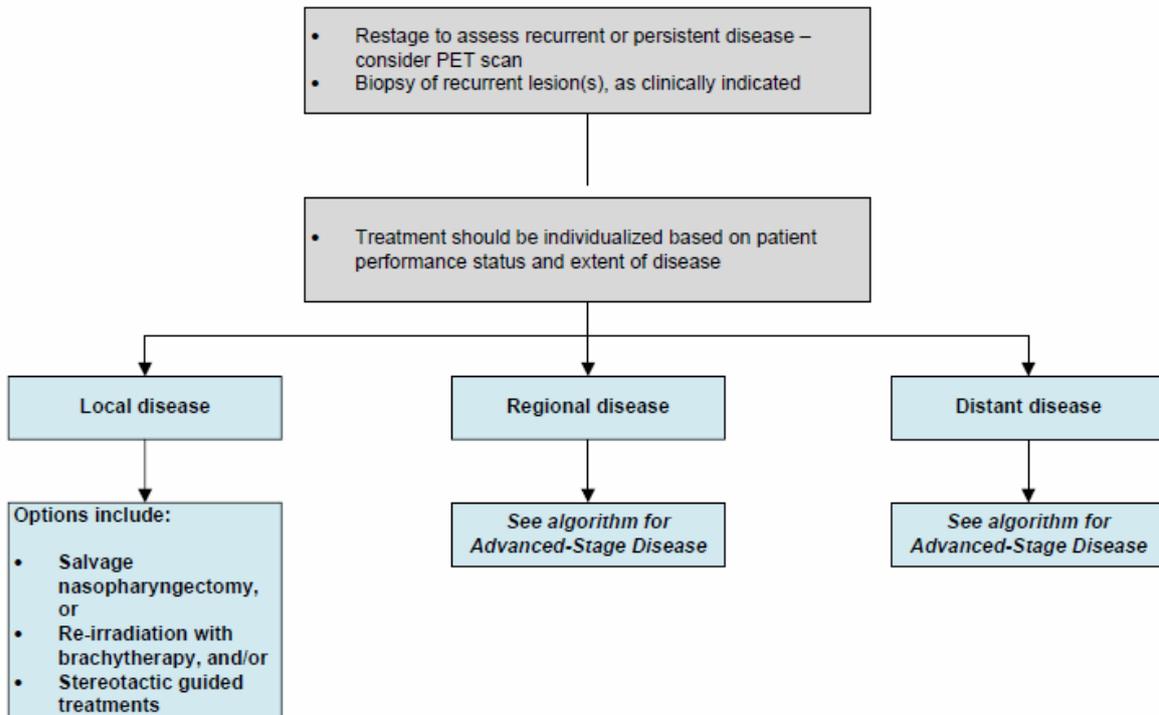


Figure 2: Treatment algorithm for recurrent/persistent disease

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.⁴

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

DIAGNOSIS

Newly diagnosed (M0)
T4b, any N
or
Unresectable nodal disease
or
Unfit for surgery

Newly
diagnosed
disease

M1 disease at
initial
presentation

TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER

Clinical trial preferred

PS 0-1	→	Concurrent systemic therapy/RT ^{a,b,c} or Induction chemotherapy ^a (category 3) followed by RT ^b or systemic therapy/RT ^{a,b}
PS 2	→	Definitive RT ^b ± concurrent systemic therapy ^a
PS 3	→	Palliative RT ^b or Single-agent systemic therapy ^a or Best supportive care

[See Follow-Up
Recommendations
Post
Chemoradiation or
RT \(FOLL-A, 2 of 2\)](#)

Recurrent
or
persistent
disease
(See ADV-3)

[See ADV-2](#)

PS = Performance Status
(Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG])

^aSee Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

^bSee Principles of Radiation Therapy (ADV-A).

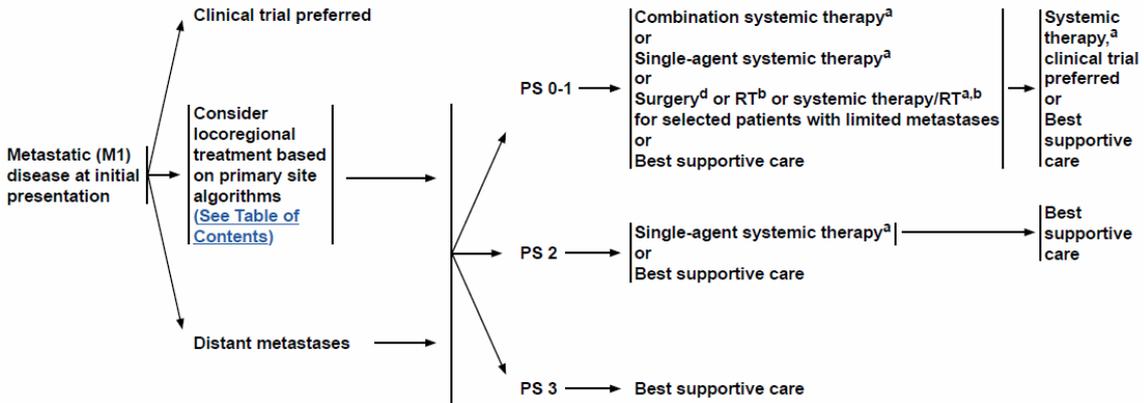
^cWhen using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

DIAGNOSIS

TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER

PERSISTENT DISEASE OR PROGRESSION



^aSee Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

^bSee Principles of Radiation Therapy (ADV-A).

^dSee Principles of Surgery (SURG-A).

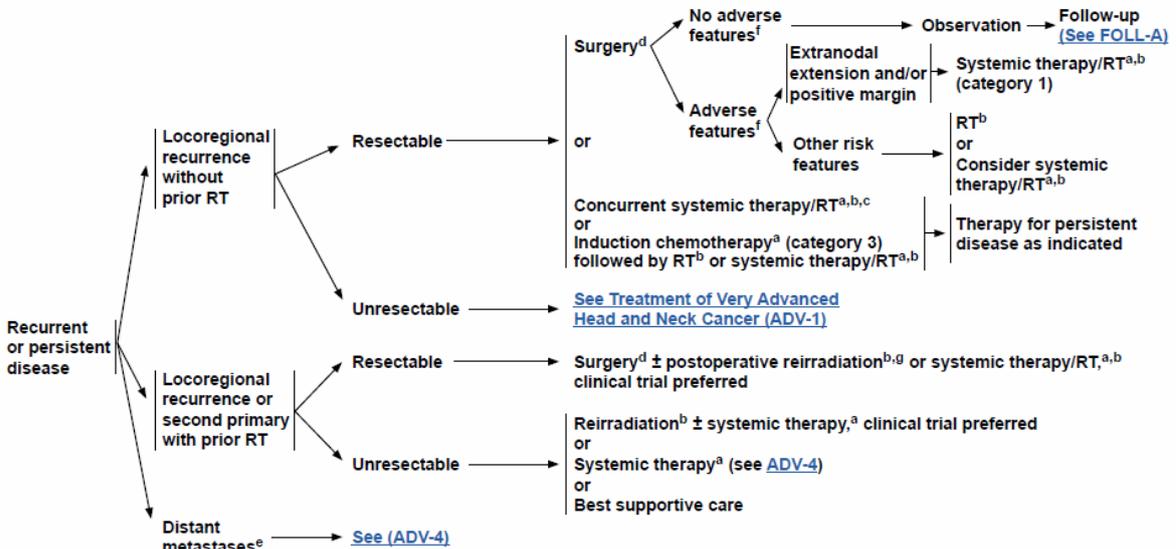
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2018, 09/20/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

ADV-2

DIAGNOSIS

TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER



^aSee Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

^bSee Principles of Radiation Therapy (ADV-A).

^cWhen using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

^dSee Principles of Surgery (SURG-A).

^eConsider palliative RT as clinically indicated (eg, bone metastases). (See RAD-A).

^fAdverse features: extranodal extension, positive margins, pT3 or pT4 primary, N2 or N3 nodal disease, perineural invasion, vascular embolism, lymphatic invasion (See Discussion).

^gReirradiation should be limited to a highly select subset of patients (Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. J Clin Oncol 2008;26:5518-5523).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2018, 09/20/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

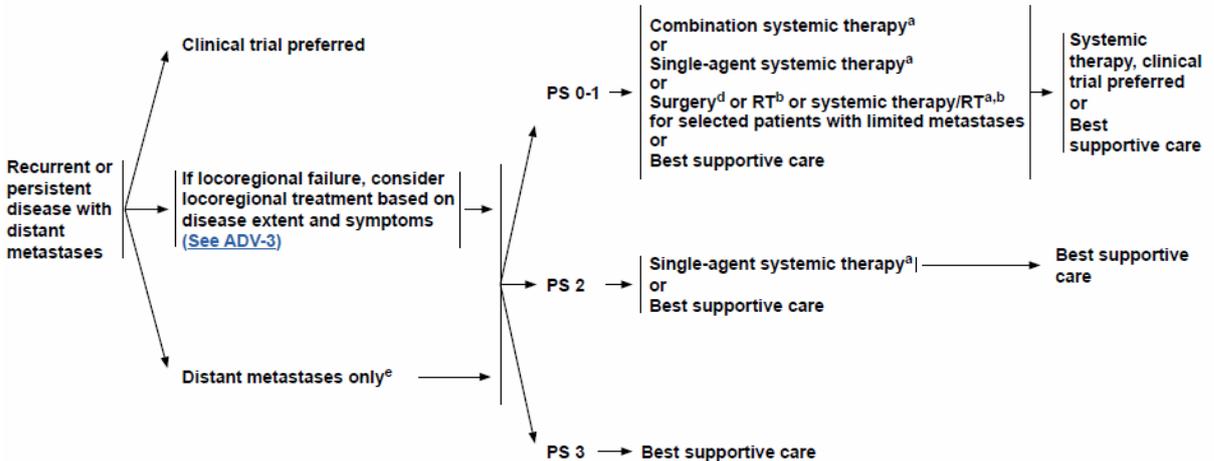
ADV-3



DIAGNOSIS

TREATMENT

PERSISTENT
DISEASE OR
PROGRESSION



^aSee Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).
^bSee Principles of Radiation Therapy (ADV-A).

^dSee Principles of Surgery (SURG-A).
^eConsider palliative RT as clinically indicated (eg, bone metastases). (See RAD-A).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2018, 06/20/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

ADV-4

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (PS, goals of therapy).

- The preferred chemoradiotherapy approach for fit patients with locally advanced disease remains concurrent cisplatin and radiotherapy.
- Cisplatin-based induction chemotherapy can be used, followed by radiation-based locoregional treatment (ie, sequential chemoRT). However, an improvement in overall survival with the incorporation of induction chemotherapy compared to proceeding directly to state-of-the-art concurrent chemoRT (cisplatin preferred, category 1) has not been established in randomized studies.
- Cisplatin-based induction chemotherapy followed by high-dose, every-3-week cisplatin chemoradiotherapy is not recommended due to toxicity concerns.^{1,2}
- After induction chemotherapy, multiple options can be used for the radiation-based portion of therapy. Radiotherapy alone versus radiotherapy plus weekly carboplatin or cetuximab are among the options.

Squamous Cell Cancers

Lip, Oral Cavity, Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, Occult Primary:

- Primary systemic therapy + concurrent RT
 - ▶ High-dose cisplatin^{3,4} (preferred) (category 1)
 - ▶ Cetuximab⁵ (category 1 for oropharynx, hypopharynx, or larynx; category 2B for lip, oral cavity, ethmoid sinus, maxillary sinus, occult primary)
 - ▶ Carboplatin/infusional 5-FU (category 1)^{6,7}
 - ▶ 5-FU/hydroxyurea⁸
 - ▶ Cisplatin/paclitaxel⁹
 - ▶ Cisplatin/infusional 5-FU⁹
 - ▶ Carboplatin/paclitaxel¹⁰ (category 2B)
 - ▶ Weekly cisplatin 40 mg/m² (category 2B)^{11,12}
- Postoperative chemoradiation
 - ▶ Cisplatin¹³⁻¹⁸ (category 1 for high-risk** non-oropharyngeal cancers)

Nasopharynx:

- Chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy
 - ▶ Cisplatin + RT followed by cisplatin/5-FU¹⁹⁻²⁰ or carboplatin/5-FU²¹ (category 2B for carboplatin/5-FU)
- Cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy (category 2B)²²

Lip, Oral Cavity, Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, Occult Primary:

- Induction/Sequential chemotherapy
 - ▶ Docetaxel/cisplatin/5-FU²³⁻²⁵ (category 1 if induction is chosen)
 - ▶ Paclitaxel/cisplatin/infusional 5-FU²⁶
 - ▶ Following induction, agents used with concurrent chemoradiation typically include weekly carboplatin, weekly cisplatin (category 2B), or weekly cetuximab^{1,27,28}

Nasopharynx:

- Induction/Sequential chemotherapy
 - ▶ Docetaxel/cisplatin/5-FU²⁹
 - ▶ Docetaxel/cisplatin (category 2B)³⁰
 - ▶ Cisplatin/5-FU²⁴
 - ▶ Cisplatin/epirubicin/paclitaxel
 - ▶ Following induction, agents to be used with concurrent chemoradiation typically include weekly cisplatin²⁰ or carboplatin²⁷

*The categories of evidence and consensus for induction therapy vary depending on site. (See disease-specific site in the Head and Neck Table of Contents)

**Adverse features: extranodal extension and/or positive margins.

[Continued](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2018, 06/20/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

CHEM-A
1 OF 5

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (PS, goals of therapy).
- Unless otherwise specified, regimens listed below can be used for either nasopharyngeal or non-nasopharyngeal cancer.

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

- First-Line Combination Therapy Options:
 - › Cisplatin or carboplatin/5-FU/cetuximab³⁰ (non-nasopharyngeal) (category 1)
 - › Cisplatin or carboplatin/docetaxel³¹ or paclitaxel³²
 - › Cisplatin/cetuximab³³ (non-nasopharyngeal)
 - › Cisplatin/5-FU^{32,34}
 - › Cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab³⁵ (non-nasopharyngeal)
 - › Cisplatin or carboplatin/paclitaxel/cetuximab^{36,37} (non-nasopharyngeal)
 - › Cisplatin/gemcitabine^{39,40} (category 1) (nasopharyngeal)
 - › Carboplatin/cetuximab⁴¹ (nasopharyngeal)
- First-Line Single-Agent Options:
 - › Cisplatin^{33,42}
 - › Carboplatin⁴³
 - › Paclitaxel⁴⁴
 - › Docetaxel^{45,46}
 - › 5-FU⁴²
 - › Methotrexate^{47,48}
 - › Cetuximab⁴⁹ (non-nasopharyngeal)
 - › Gemcitabine⁵⁰ (nasopharyngeal)
 - › Capecitabine⁵¹

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. **Garcia-Leon FJ, Garcia-Esteba R, Romero-Tabares A, Gomez-Millan Borrachina J.** Treatment of advanced laryngeal cancer and quality of life. Systematic review. Acta Otorrinolaringol Esp 2017;68(4):212-219.
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.
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. **Quon H, Vapiwala N, Forastiere A, Kennedy EB, Adelstein DJ, Boykin H, et al.** Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2017;35(36):4078-4090.
10. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 01.10.2018]. (SIGN publication; Band 140). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign140.pdf>.
11. **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>.