

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2016-B-175 Nivolumab**

Stand: Februar 2017

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

### Nivolumab:

zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich mit Progression während oder nach einer vorangegangenen platinbasierten Therapie bei Erwachsenen

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Operation (in Kombination mit Chemotherapie) Strahlentherapie (auch in Kombination mit Chemotherapie als Radiochemotherapie)</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<i>Es liegen keine Beschlüsse vor.</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe „systematische Literaturrecherche“</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<b>Nivolumab</b>	Opdivo ist zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich mit Progression während oder nach einer vorangegangenen platinbasierten Therapie bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).
Cetuximab L01XC06 Erbitux®	<p>Erbitux ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung,</li> <li>• in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung.</li> </ul> <p><u>Abschnitt 4.2: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches</u></p> <p>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.</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 medac	<p>Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung</li> </ul> <p><u>Abschnitt 4.2: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung: In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und eventuell vorhandenen Komorbiditäten wird Cisplatin als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationschemotherapie (Cisplatin/5-Fluorouracil) angewendet.</li> </ul>
Carboplatin L01XA02 z.B. Carboplatin onkovis	<p>Carboplatin onkovis Infusionslösung ist allein oder in Kombination mit anderen anti-neoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches.</li> </ul>
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.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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: <ul style="list-style-type: none"><li>• Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals, [...]</li></ul>
5-Fluorouracil L01BC02 z.B. Fluorouracil Accord	<u>4.1. Anwendungsgebiete:</u> [...] <ul style="list-style-type: none"><li>• bei der Behandlung von lokal rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses.</li></ul> <u>4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:</u> [...] Karzinome des Kopfes und des Halses: <ul style="list-style-type: none"><li>• Fluorouracil wird vorzugsweise in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin verwendet.</li></ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

### **Inhalt**

Systematische Recherche:.....	5
Indikation:.....	6
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....	7
Cochrane Reviews.....	7
Leitlinien .....	8
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Literatur:.....	26

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation rezidiviertes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.12.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, 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 1562 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 5 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Indikation:

Opdivo ist zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich mit Progression während oder nach einer vorangegangenen platinbasierten Therapie bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

### Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Locoregionally advanced
Mabs	Monoclonal antibodies
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
RM	Recurrent/metastatic
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine kinsase inhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

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

Es sind keine IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse vorhanden.

### **Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### **Systematic Reviews**

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.



### Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen: Update in 2016 ABER „discussion update in progress“: 29.05.2014
- Detaillierte Empfehlungen siehe Anhang
- Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar
- industriefinanziert

### Empfehlung 1: Evidence Blocks for very advanced non-nasopharyngeal head and neck cancers

#### Second line therapy for persistent disease or progression

Afatinib	
----------	---

#### Persistent disease or progression (if disease progression on or after platinum-containing therapy)

Nivolumab	
Pembrolizumab	

### Referenzen (Head and Neck Cancer Guideline S. 5):

#### CHEM-A (2 of 5)

• The following single agent options and supporting references have been added for recurrent, unresectable or metastatic disease:

▶ Pembrolizumab (if disease progression on or after platinum-containing chemotherapy)

◊ Seiwert TY, Burtress B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:956-965.

◊ Chow LQ, Haddad R, Gupta S, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase 1b KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016.

▶ Nivolumab (if disease progression on or after platinum-containing chemotherapy) (category 1)

◊ Ferris R, Blumenschein G, Fayette J, et al. Further evaluations of nivolumab versus investigator's choice chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck: CheckMate-141. Oral presentation at The American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago, Illinois.

### Diskussion:

#### *Recurrent or Persistent Disease*

Surgery is recommended for resectable recurrent or persistent locoregional disease; adjuvant therapy depends on the risk factors. If the recurrence is unresectable and the patient did not have prior RT, then RT with concurrent systemic therapy is recommended, depending on the PS. For patients with recurrent disease who are not amenable to curative-intent radiation or surgery, the treatment approach is the same as that for patients with metastatic disease; enrollment in a clinical trial is preferred. Note that the *Principles of Radiation Therapy* were extensively revised for patients with very advanced H&N cancers (see *Head and Neck Radiation Therapy* in this Discussion).

#### **Metastatic Disease**

Palliative adjunctive measures include RT to areas of symptomatic disease, analgesics, and other measures to control other manifestations of disease spread (eg, hypercalcemia). Single agents and combination systemic chemotherapy regimens are both used.<sup>366</sup> Unless otherwise specified, regimens or single agents can be used for either nasopharyngeal or non-nasopharyngeal cancer. Response rates to single agents range from 15% to 35%.<sup>247,367,368</sup> Active and more commonly used single agents include cisplatin, carboplatin, paclitaxel, docetaxel, 5-FU, methotrexate, capecitabine, cetuximab (for non-nasopharyngeal cancer), gemcitabine (for nasopharyngeal cancer), and vinorelbine (for non-nasopharyngeal cancer).<sup>247,324,366,369-385</sup> For the 2014 update, the panel revised the recommendations to category 2B for both ifosfamide and bleomycin because these agents are less commonly used; previously these agents had a category 2A recommendation.

Active combination regimens include: 1) cisplatin or carboplatin, plus 5-FU with cetuximab (for non-nasopharyngeal cancer only) (category 1);<sup>386</sup> 2) cisplatin or carboplatin, plus a taxane;<sup>387,388</sup> 3) cisplatin with cetuximab (for non-nasopharyngeal cancer only);<sup>370</sup> or 4) cisplatin with 5-FU.<sup>375,388</sup> These combination regimens, on average, result in a doubling of response rates compared to single agents. Regimens for metastatic nasopharyngeal cancer are described in a previous section (see *Cancer of the Nasopharynx* in this Discussion). Randomized trials assessing a cisplatin-based combination regimen (such as cisplatin plus 5-FU) versus single-agent therapy with cisplatin, 5-FU, or methotrexate have shown significantly higher response rates, but no difference in overall survival, for the combination regimen.<sup>369,375,388-390</sup> Historically, the median survival with chemotherapy is approximately 6 months, and the 1-year survival rate is approximately 20%. Complete response is

cisplatin/docetaxel/cetuximab (for non-nasopharyngeal cancer);<sup>393</sup> 2) cisplatin/paclitaxel/cetuximab (for non-nasopharyngeal cancer);<sup>247,394</sup> and 3) cisplatin/gemcitabine (for nasopharyngeal cancer).<sup>395</sup> For the cisplatin/docetaxel/cetuximab regimen, the median PFS was 7.1 months and overall survival was 15.3 months; 1-year overall survival was 58.6%. This newer taxane-based regimen has impressive overall survival and is an option for patients with good PS. However, the standard of care for recurrent, unresectable, or metastatic non-nasopharyngeal cancer is considered to be the regimen from the EXTREME trial of cetuximab plus cisplatin/5-FU or carboplatin/5-FU (category 1).<sup>386</sup> A recent trial compared 5 different cisplatin-based regimens for nasopharyngeal cancer and reported that a cisplatin/gemcitabine regimen was effective although not better than either cisplatin/5-FU or cisplatin/paclitaxel.<sup>395</sup>

The standard treatment of patients with incurable, persistent, recurrent, or metastatic H&N cancers should be dictated, in large part, by the patient's PS. Patients should be fully informed about the goals of treatment, cost of combination chemotherapy, and potential for added toxicity.

	<p><b>Empfehlung 2: Cancer of the Hypopharynx</b></p> <p>As noted in the algorithm, surgery is recommended if less than a partial response (or a partial response) occurs after induction chemotherapy.</p> <p>The nature of the operation will depend on the stage and extent of the tumor. Partial laryngeal surgery may still be considered, although most patients will require total laryngectomy. In this situation, or when primary surgery is the selected management path, postoperative chemotherapy/RT is recommended (category 1) for the adverse pathologic features of extracapsular nodal spread and/or positive mucosal margin. For other risk features, clinical judgment should be used when deciding to use RT alone or when considering adding chemotherapy to RT. Severe late toxicity appears to be associated with the amount of RT.<sup>296</sup> Options for patients with T4a, any N disease include surgery plus neck dissection (preferred) followed by adjuvant chemotherapy/RT or RT, multimodality clinical trials, or several category 3 recommendations.</p> <p><b>Empfehlung 3: Cancer of Nasopharynx</b></p> <p>The management of patients with recurrent or persistent nasopharyngeal cancer is described in the algorithm. Unless otherwise specified, regimens or single agents can be used for either nasopharyngeal or non-nasopharyngeal cancer. Combination therapy options include: 1) cisplatin or carboplatin with docetaxel or paclitaxel; 2) cisplatin/5-FU; or 3) cetuximab/carboplatin.<sup>322</sup> For those who have failed platinum-based therapy, options are listed in the algorithm.<sup>323,324</sup></p>
<p><b>The Head and Neck Cancer Disease Site Group, 2015 [5].</b></p> <p><b>Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer</b></p>	<p>Question</p> <p>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)? Outcomes of interest include overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), quality of life (QoL), tumour response rate and duration, and the toxicity associated with the use of anti-EGFR therapies. Anti-EGFR therapies of interest include cetuximab, gefitinib, lapatinib, zalutumumab, erlotinib, and panitumumab.</p> <p>Target population</p> <p>These recommendations apply to adult patients with locally advanced (nonmetastatic stage III or IV) or <b>recurrent/metastatic HNSCC.</b></p>

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Empfehlungen basieren auf systematischer Evidenzaufbereitung
- The authors declared that they have no competing interest
- The guideline recommendations of 2011 have been endorsed in 2015.
- Suchzeitraum:

MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library were searched up to December 2014 for a literature search update

- Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:
  - Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft

### LoE / GoR

Empfehlungsstärken spiegeln sich in Formulierungen wider und werden nicht explizit genannt

### Freitext/Empfehlungen/Hinweise

#### **Previously Treated or Unsuitable for Platinum-based Chemotherapy**

Zalutumumab appears to be of benefit in patients with recurrent and/or metastatic HNSCC who are unsuitable for cisplatin-based chemotherapy or who have had disease progression despite treatment with cisplatin-based chemotherapy.

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

	<p>as compared with weekly methotrexate (8.9% for 250mg/d and 11.4% for 500 mg/d vs. 1.9% for methotrexate).</p> <p><b>Referenzen</b></p> <p>8. Machiels JH, Subramanian S, Ruzsa A, Repassy G, Lifrenko I, Flygare A, et al. An open-label, randomized, phase III trial of zalutumumab, a human monoclonal EGF receptor (EGFr) antibody, versus best supportive care, in patients with noncurable squamous cell carcinoma (SCCHN) of the head and neck who have failed standard platinum-based chemotherapy (ZALUTE). ASCO Meeting Abstracts. 2010 Jun 22;28 Suppl 18:LBA5506.</p> <p>9. Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A, Repassy G, Lifrenko I, Flygare A, et al. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2011;12(4):333-43.</p> <p>10. Stewart JSW, Cohen EEW, Licitra L, Van Herpen CML, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. J Clin Oncol. 2009 Apr 10; 27(11):1864-71. Erratum in: J Clin Oncol. 2009 Jul 10;27(20):3410.</p> <p><b>Anmerkung FB Med:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genannte Arzneimittel sind nicht zugelassen.</li> <li>• Laut Referenzen bereits vorththerapierte Patienten, die Art der Vorthherapie ist allerdings unklar.</li> </ul>
<p><b>Grégoire V et al., 2014 [1].</b></p> <p><b>KCE</b> (Belgian Health Care Knowledge Centre)</p> <p><b>Oral cavity cancer: diagnosis, treatment and follow-up</b></p>	<p><b>KCE report</b></p> <p>The guideline focuses on the staging, treatment, follow-up and supportive care for patients with confirmed head and neck cancer. Screening for and prevention of head and neck cancer are out of scope.</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitlinienrecherche; Bewertung der Leitlinien mit AGREE II; Adaptation der Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie; systematische Suche und Aufbereitung ergänzender Literatur; CoI-Erklärungen vorhanden</li> <li>• Suchzeitraum:</li> </ul> <p>Leitlinienrecherche bei GIN database, National Guideline Clearinghouse und Medline am 02.04.2013</p> <p>Recherche nach systematischen Reviews und Primärstudien in</p>

Medline, Embase und Cochrane am 29.11.2013

- Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:
- Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft

### LoE

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
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	or case series

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.

### GoR

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

### Freitext/Empfehlungen/Hinweise

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

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

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.

144. Leon X, Hitt R, Constenla M, Rocca A, Stupp R, Kovacs AF, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. In: Clinical Oncology (Royal College of Radiologists) Clin Oncol (R Coll Radiol); 2005.

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.

144. Leon X, Hitt R, Constenla M, Rocca A, Stupp R, Kovacs AF, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. In: Clinical Oncology (Royal College of Radiologists) Clin Oncol (R Coll Radiol); 2005.

145. Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, Sturgis EM, Lewin JS, Roberts DB, et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. In: Cancer; 2009.

- 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.

	<p><b>Referenzen</b></p> <p>146. Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A, Repassy G, Lifirenko I, Flygare A, et al. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. In: Lancet Oncology Lancet Oncol; 2011.</p> <p>Anmerkung Autoren bezüglich Qualität der Studien (Appendix S.166)</p> <p>Because of the diversity of the various comparisons [...] it was expected that no SRs could be identified that addressed all those different treatment options for this particular patient population.</p> <table border="1" data-bbox="539 719 1385 1077"> <thead> <tr> <th data-bbox="539 719 687 786">Reference</th> <th data-bbox="687 719 1385 786">Interventions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="539 786 687 898">Leon 2005 (Leon et al., 2005)<sup>121</sup></td> <td data-bbox="687 786 1385 898">Second-line therapies (best supportive care alone vs second-line chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 898 687 987">Machiels 2011 (Machiels et al., 2011)<sup>122</sup></td> <td data-bbox="687 898 1385 987">Zalutumumab plus best supportive care vs best supportive care with optional methotrexate</td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 987 687 1077">Zafereo 2009 (Zafereo et al., 2009)<sup>123</sup></td> <td data-bbox="687 987 1385 1077">Supportive care vs salvage surgery, re-irradiation or brachytherapy (with or without chemotherapy) and palliative chemotherapy</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anmerkung Fb Med: Vortherapie unklar.</p>	Reference	Interventions	Leon 2005 (Leon et al., 2005) <sup>121</sup>	Second-line therapies (best supportive care alone vs second-line chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy)	Machiels 2011 (Machiels et al., 2011) <sup>122</sup>	Zalutumumab plus best supportive care vs best supportive care with optional methotrexate	Zafereo 2009 (Zafereo et al., 2009) <sup>123</sup>	Supportive care vs salvage surgery, re-irradiation or brachytherapy (with or without chemotherapy) and palliative chemotherapy
Reference	Interventions								
Leon 2005 (Leon et al., 2005) <sup>121</sup>	Second-line therapies (best supportive care alone vs second-line chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy)								
Machiels 2011 (Machiels et al., 2011) <sup>122</sup>	Zalutumumab plus best supportive care vs best supportive care with optional methotrexate								
Zafereo 2009 (Zafereo et al., 2009) <sup>123</sup>	Supportive care vs salvage surgery, re-irradiation or brachytherapy (with or without chemotherapy) and palliative chemotherapy								
<p><b>Leitlinien-Programm Onkologie, 2012 [2].</b></p> <p><b>Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms"</b></p>	<p>Mit der vorliegenden Leitlinie steht ein Instrument zur Verfügung, das die Grundlagen für klare, behandlungsrelevante Entscheidungsprozesse liefert. Sie soll dazu beitragen, dass die Therapie von Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom auf wissenschaftlich gesichertem, hohem Niveau und flächendeckend in der breiten Bevölkerung umgesetzt wird.</p> <p>Die vorliegende Leitlinie wurde nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur und Ergebnissen internationaler Studien erarbeitet. Neben der systematischen Recherche und Bewertung von Primärstudien wurde mit der SIGN 90 Leitlinie des National Health Service (NHS) Schottland eine evidenzbasierte Quell-Leitlinie identifiziert, deren Empfehlungen eingearbeitet wurden.</p> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie (S3)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leitlinienrecherche; Bewertung der Leitlinien mit AGREE II; Adaptation der SIGN-Leitlinie; ggf. systematische Suche und Aufbereitung ergänzender Literatur; Empfehlungen im</li> </ul>								

formalisierten Konsensusprozess (Nominaler Gruppenprozess) verabschiedet; Col-Erklärungen vorhanden

- Suchzeitraum:

Letztmalig im März 2011 fanden orientierende Recherchen zu bereits publizierten Leitlinien auf den Seiten GIN ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)), der AWMF ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)), dem SIGN ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)) und der Tripdatabase ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)) statt.

Eine systematische Recherche zu bereits vorhandenen Meta-Analysen und systematischen Reviews in Medline und Embase (über OvidSP) erfolgte letztmalig am 09.06.2011.

Die primäre systematische de novo Recherche erfolgte in Medline und Embase am 26.01.2011 über die Plattform OvidSP.

- Am 12.10.2015 wurde die Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis zum 15.11.2017.
- Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:
  - Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft

#### Schema der Evidenzgraduierung (nach SIGN)

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1 - -	Alle-oder-Keiner
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

#### Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Statements/Empfehlungen, die auf der Grundlage von Expertenkonsens (nicht auf der Basis einer systematischen Suche oder einer Leitlinienadaptation) von der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“. Für die Graduierung wurden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich implizit aus der Syntax (soll/sollte/kann).

<p><b>Behandlung des lokoregionären Rezidivs</b></p> <p><b>Palliative und palliativmedizinische Behandlung</b></p> <p>Das Mundhöhlenkarzinom muss als unheilbar angesehen werden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das lokoregionäre Tumorwachstum so weit fortgeschritten ist, dass eine Resektion aus anatomischen und/oder funktionellen Gründen nicht mehr möglich und auch von einer Strahlentherapie kein kurativer Effekt mehr zu erwarten ist,</li> <li>• der Allgemeinzustand des Patienten so stark reduziert ist, dass eine chirurgische Therapie unmöglich und auch die Durchführung einer Strahlentherapie ausgeschlossen ist,</li> <li>• der Patient nach bereits erfolgter radikaler chirurgischer oder konservativer Therapie ein lokoregionäres Rezidiv erlitten hat und eine Salvage Therapie (Rettungsoperation, Zweitbestrahlung) aus operationstechnischen oder strahlenbiologischen Gründen nicht mehr möglich ist,</li> <li>• Fernmetastasen vorhanden sind.</li> </ul>	
65.	Empfehlung
	<p>Patienten mit einem unheilbaren Tumorleiden, jedoch einem guten Allgemein- und Leistungszustand sollen einer palliativen platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab zugeführt werden. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sollte eine Monotherapie erwogen werden. Eine exzessive Toxizität durch eine Kombinations-Chemotherapie sollte vermieden werden.</p>
<b>GCP</b>	Konsens

66.	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit einem inkurablen Mundhöhlenkarzinom kann eine palliative Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden.
Level of Evidence <b>3</b>	Leitlinienadaptation SIGN: (422)
	Starker Konsens

67.	Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit einem inkurablen Mundhöhlenkarzinom können palliative chirurgische und/oder radiologisch-interventionelle Maßnahmen zur Verbesserung Tumor-assoziiertes Komplikationen in Erwägung gezogen werden
Level of Evidence <b>3</b>	Leitlinienadaptation SIGN: (423) (424) (425) (426) (427) (428)
	Starker Konsens

#### Referenzen

422. Mohanti BK, Umapathy H, Bahadur S, Thakar A, Pathy S. Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer: AIIMS study. *Radiother Oncol.* 2004;71(3):275-80. Epub 2004/06/03.

423. Laccourreye O, Lawson G, Muscatello L, Biacabe B, Laccourreye L, Brasnu D. Carbon dioxide laser debulking for obstructing endolaryngeal carcinoma: a 10-year experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(5):490-4. Epub 1999/05/21.

424. Wilner HI, Lazo A, Metes JJ, Beil KA, Nowack P, Jacobs J. Embolization in cataclysmal hemorrhage caused by squamous cell carcinomas of the head and neck. *Radiology.* 1987;163(3):759-62. Epub 1987/06/01.

425. Citardi MJ, Chaloupka JC, Son YH, Ariyan S, Sasaki CT. Management of carotid artery rupture by monitored endovascular therapeutic occlusion (1988-1994). *Laryngoscope.* 1995;105(10):1086-92. Epub 1995/10/01.

426. Morrissey DD, Andersen PE, Nesbit GM, Barnwell SL, Everts EC, Cohen JI. Endovascular management of hemorrhage in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(1):15-9. Epub 1997/01/01.

427. Paiva MB, Blackwell KE, Saxton RE, Calcaterra TC, Ward PH, Soudant J, et al. Palliative laser therapy for recurrent head and neck cancer: a Phase II clinical study. *Laryngoscope.* 1998;108(9):1277-83. Epub 1998/09/17.

428. Paleri V, Stafford FW, Sammut MS. Laser debulking in malignant upper airway obstruction. *Head Neck.* 2005;27(4):296-301. Epub 2005/01/27.

Anmerkung FB Med: Vortherapie unklar

<p><b>Leitlinienprogramm Onkologie, 2015 [3]</b></p> <p><b>AWMF</b></p> <p>S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 1.0</p>	<p>Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Verabschiedung von Empfehlungen und Statements sowie die Festlegung der Empfehlungsgrade erfolgten bei der Erstellung der Leitlinie vorwiegend im Rahmen der Konsensuskonferenzen unter <b>Verwendung formaler Konsensusverfahren</b>. Vor der Konsensuskonferenz fand eine <b>elektronische Delphi-Abstimmung</b> aller Empfehlungen über das ‚User Group Leitlinienportal‘ (<a href="http://www.leitlinienentwicklung.de">www.leitlinienentwicklung.de</a>) statt. Empfehlungen mit hundertprozentiger Zustimmung in dieser Delphi-Abstimmung galten als angenommen und wurden nicht mehr in der Konsensuskonferenz abgestimmt. Empfehlungen, die nicht in der Konsensuskonferenz abschließend abgestimmt werden konnten (z. B. aus zeitlichen Gründen), wurden nach der Konsensuskonferenz schriftlich durch die Leitlinienautoren in einer weiteren Delphi- Abstimmung konsentiert.</li> <li>• Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden <b>Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess</b> aus den aktuell erarbeiteten Leitlinienempfehlungen bzw. bereits existierenden Qualitätsindikatoren zum Thema.</li> </ul> <p>Suchzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitlinien: Januar 2007 – August 2012</li> <li>• Systematische Recherchen: bis April 2013</li> <li>• Primärstudien ab 2002 (Multimodale Therapie: ab 1992)</li> </ul> <p>LoE: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)</p> <p>GoR</p>
---	---

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

- Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung des Experten-konsens wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Empfehlungsstärke bei (Experten)konsensbasierten Empfehlungen ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

### Empfehlung 1

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichenden Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie erwogen werden
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Es gibt keine belastbaren Daten, die eine Wirksamkeit einer Zweit-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zeigen. Es existieren kleine Phase-II-Studien mit Substanzen wie Taxane, Platinderivate und Irinotecan, aber auch solche mit älteren Substanzen wie Mitomycin C [479]. Daher wurde hier nur eine „kann“-Empfehlung ausgesprochen.

Valide Therapieziele können auch nicht formuliert werden, da es sich hierbei stets um individuelles Vorgehen handelt. „Symptom-Kontrolle wäre ein theoretisches Ziel, da weder OS-Verlängerung noch Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen sind. Das Behandlungsschema sollte sich jedoch nach der jeweiligen Vortherapie richten.

### Referenzen

479. Thallinger, C.M., M. Raderer, and M. Hejna, *Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy*. J Clin Oncol, 2011. 29(35): p. 4709-14.

### Anmerkung FB Med:

- Keine Unterteilung in die einzelnen Abschnitte des Ösophagus.
- Vortherapie nicht beschrieben.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 21.12.2016**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees
#2	(((((neoplasm*) or cancer*) or tumor*) or tumour*) or carcinom*):ti
#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	MeSH descriptor: [Neoplasms, Squamous Cell] explode all trees
#5	#3 and #4
#6	#1 or #5
#7	#2 and #3
#8	#6 or #7
#9	#6 or #7 Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews (Reviews only)
#10	#6 or #7 Publication Year from 2011, in Technology Assessments

## SR, HTAs in Medline (PubMed) am 22.12.2016

#	Suchfrage
#1	(head and neck neoplasms/therapy[mh:noexp])
#2	esophageal Neoplasms/therapy[MeSH Terms]
#3	Facial Neoplasms/therapy[MeSH Terms]
#4	Mouth Neoplasms/therapy[MeSH Terms]
#5	Otorhinolaryngologic Neoplasms/therapy[MeSH Terms]
#6	Parathyroid Neoplasms/therapy[MeSH Terms]
#7	Thyroid Neoplasms/therapy[MeSH Terms]
#8	"tracheal neoplasms/therapy"[MeSH Terms]
#9	#2 OR #6 OR #7
#10	#9 AND "neoplasms, squamous cell"[MeSH Terms]
#11	#10 OR #8 OR #5 OR #4 OR #3 OR #1
#12	((head[Title] OR neck[Title] OR "Upper Aerodigestive Tract"[Title] OR UADT[Title] OR esophageal[Title] OR esophagus[Title] OR facial[Title] OR face[Title] OR mouth[Title] OR oral[Title] OR gingival[Title] OR lip[Title] OR lips[Title] OR palatal[Title] OR salivary[Title] OR tongue[Title] OR otorhinolaryngologic[Title] OR ear*[Title] OR laryngeal[Title] OR larynx[Title] OR nose[Title] OR nasal[Title] OR nasopharyngeal[Title] OR pharyngeal[Title] OR pharynx[Title] OR parathyroid[Title] OR thyroid[Title] OR trachea*[Title]))
#13	(((((neoplasm*[Title] OR tumor*[Title]) OR tumour*[Title]) OR carcinom*[Title] OR cancer[Title]) OR cancers[Title])
#14	squamous cell[Title/Abstract]
#15	#12 AND #13 AND #14
#16	((((((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR

	therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract])
#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])
#21	#19 AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
#22	#20 OR #21
#23	#22 Filters: Publication date from 2011/12/22 to 2016/12/22

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.12.2016

#	Suchfrage
#1	"neoplasms, squamous cell/therapy"[MeSH Terms]
#2	("head and neck neoplasms/therapy"[MeSH Terms])
#3	(head[Title] OR neck[Title] OR "Upper Aerodigestive Tract"[Title] OR UADT[Title] OR esophageal[Title] OR esophagus[Title] OR facial[Title] OR face[Title] OR mouth[Title] OR oral[Title] OR gingival[Title] OR lip[Title] OR lips[Title] OR palatal[Title] OR salivary[Title] OR tongue[Title] OR otorhinolaryngologic[Title] OR ear*[Title] OR laryngeal[Title] OR larynx[Title] OR nose[Title] OR nasal[Title] OR nasopharyngeal[Title] OR pharyngeal[Title] OR pharynx[Title] OR parathyroid[Title] OR thyroid[Title] OR trachea*[Title])
#4	#1 AND #3
#5	#2 OR #4
#6	(((neoplasm*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR carcinom*[Title] OR cancer[Title] OR cancers[Title])
#7	#3 AND #6
#8	#7 AND pubmednotmedline[sb]
#9	#5 OR #8
#10	(((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus

	Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title]
#11	#9 AND #10
#12	#11Filters: Publication date from 2011/12/22 to 2016/12/22
#13	#12 NOT (((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type] OR editorial[Publication Type]))

## Literatur:

1. **Grégoire V, Leroy R, Heus P, 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: 19.01.2016]. (KCE Report; Band 227). URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_227\\_oral%20cavity%20cancer\\_Report\\_2.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_227_oral%20cavity%20cancer_Report_2.pdf).
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Mundhöhlenkarzinom. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Langversion 2.0 [online]. AWMF Registernummer 007-100OL. 12.2012. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2012. [Zugriff: 03.01.2017]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion.pdf).
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 1.0 [online]. AWMF Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2015. [Zugriff: 03.01.2017]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Oesophagus\\_Langversion\\_1.0.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Oesophagus_Langversion_1.0.pdf).
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Head and neck cancers. Version 2.2016 [online]. 11.10.2016. Fort Washington (USA): NCCN; 2015. [Zugriff: 03.01.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
5. **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]. 17.03.2015. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2015. [Zugriff: 03.01.2017]. (Program in Evidence-based Care, Evidence-Based Series; Band 5-12 Version 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=44115>.

## Anhang

### NCCN Guideline Head and Neck Cancer Evidence Block [4]

#### NCCN EVIDENCE BLOCKS CATEGORIES AND DEFINITIONS

5						E = Efficacy of Regimen/Agent
4						S = Safety of Regimen/Agent
3						Q = Quality of Evidence
2						C = Consistency of Evidence
1						A = Affordability of Regimen/Agent
	E	S	Q	C	A	

5						E = 4
4	■	■	■			S = 4
3	■	■	■	■		Q = 3
2	■	■	■	■	■	C = 4
1	■	■	■	■	■	A = 3
	E	S	Q	C	A	

#### Efficacy of Regimen/Agent

5	<b>Highly effective:</b> Often provides long-term survival advantage or has curative potential
4	<b>Very effective:</b> Sometimes provides long-term survival advantage or has curative potential
3	<b>Moderately effective:</b> Modest, no, or unknown impact on survival but often provides control of disease
2	<b>Minimally effective:</b> Modest, no, or unknown impact on survival and sometimes provides control of disease
1	<b>Palliative:</b> Provides symptomatic benefit only

#### Safety of Regimen/Agent

5	<b>Usually no meaningful toxicity:</b> Uncommon or minimal side effects. No interference with activities of daily living (ADLs)
4	<b>Occasionally toxic:</b> Rare significant toxicities or low-grade toxicities only. Little interference with ADLs
3	<b>Mildly toxic:</b> Mild toxicity that interferes with ADLs is common
2	<b>Moderately toxic:</b> Significant toxicities often occur; life threatening/fatal toxicity is uncommon. Interference with ADLs is usual
1	<b>Highly toxic:</b> Usually severe, significant toxicities or life threatening/fatal toxicity often observed. Interference with ADLs is usual and/or severe

Note: For significant chronic or long-term toxicities, score decreased by 1

#### Quality of Evidence

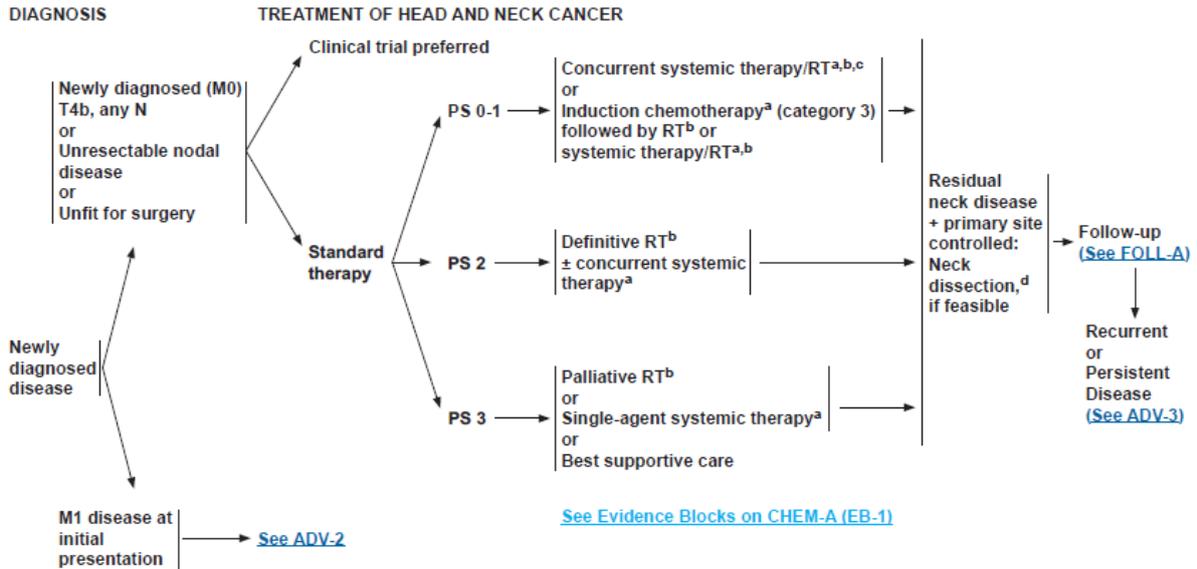
5	<b>High quality:</b> Multiple well-designed randomized trials and/or meta-analyses
4	<b>Good quality:</b> Several well-designed randomized trials
3	<b>Average quality:</b> Low quality randomized trials or well-designed non-randomized trials
2	<b>Low quality:</b> Case reports or clinical experience only
1	<b>Poor quality:</b> Little or no evidence

#### Consistency of Evidence

5	<b>Highly consistent:</b> Multiple trials with similar outcomes
4	<b>Mainly consistent:</b> Multiple trials with some variability in outcome
3	<b>May be consistent:</b> Few trials or only trials with few patients; lower quality trials whether randomized or not
2	<b>Inconsistent:</b> Meaningful differences in direction of outcome between quality trials
1	<b>Anecdotal evidence only:</b> Evidence in humans based upon anecdotal experience

#### Affordability of Regimen/Agent (includes drug cost, supportive care, infusions, toxicity monitoring, management of toxicity)

5	<b>Very inexpensive</b>
4	<b>Inexpensive</b>
3	<b>Moderately expensive</b>
2	<b>Expensive</b>
1	<b>Very expensive</b>



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

<sup>a</sup>See Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

<sup>b</sup>See Principles of Radiation Therapy (ADV-A).

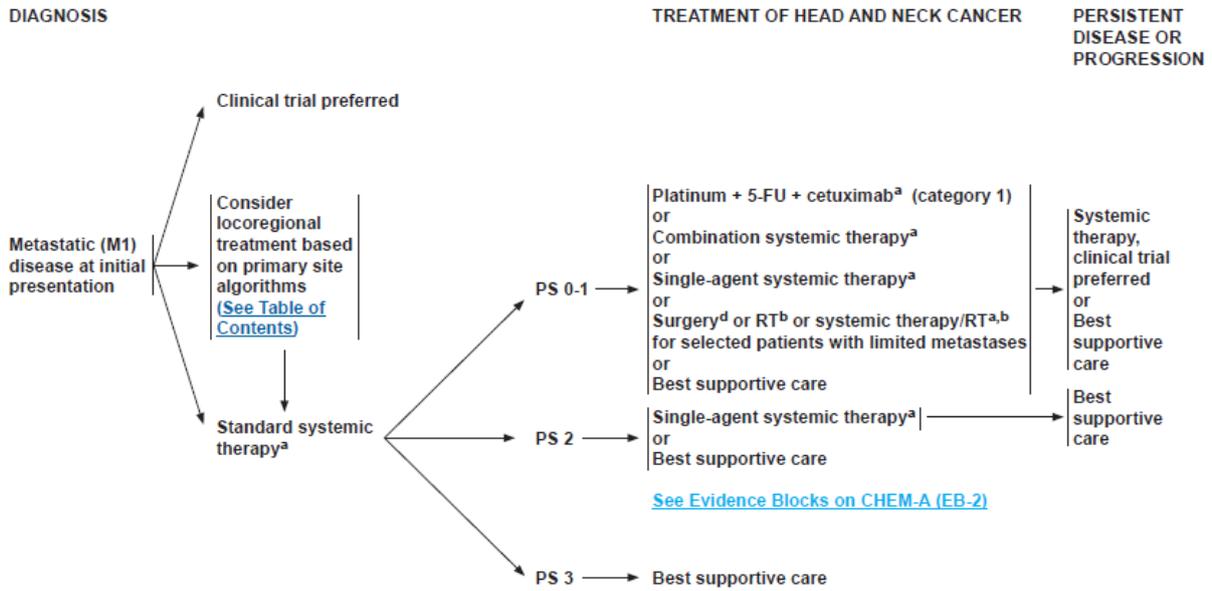
<sup>c</sup>When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

<sup>d</sup>See Principles of Surgery (SURG-A).

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1. 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 2.2016, 10/12/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. The NCCN Evidence Blocks™, NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ADV-1



<sup>a</sup>See Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

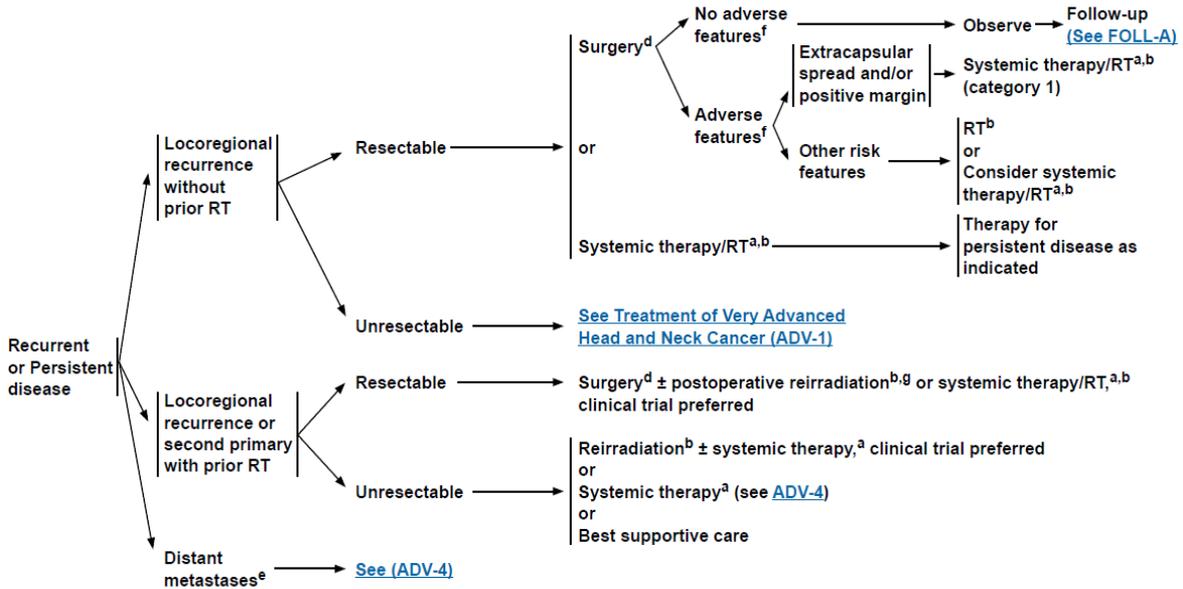
<sup>b</sup>See Principles of Radiation Therapy (ADV-A).

<sup>c</sup>See Principles of Surgery (SURG-A).

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1. 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



<sup>a</sup>See Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

<sup>b</sup>See Principles of Radiation Therapy (ADV-A).

<sup>d</sup>See Principles of Surgery (SURG-A).

<sup>e</sup>Consider palliative RT as clinically indicated (eg, bone metastases). (See RAD-A).

<sup>f</sup>Adverse features: extracapsular nodal spread, positive margins, pT3 or pT4 primary, N2 or N3 nodal disease, perineural invasion, and vascular embolism (lymphovascular invasion) (See Discussion).

<sup>g</sup>Reirradiation 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.



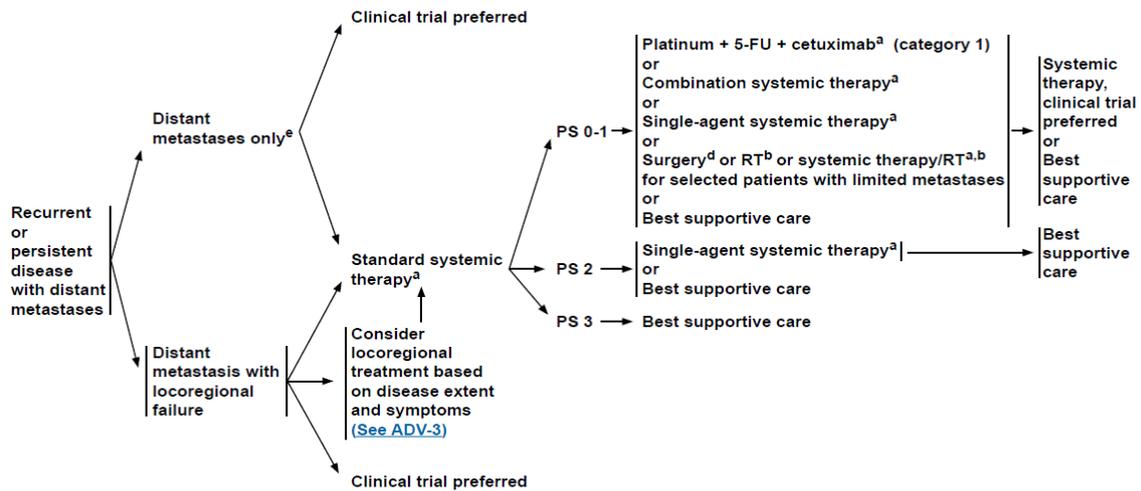
NCCN Guidelines Version 2.2016  
Very Advanced Head and Neck Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

DIAGNOSIS

TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER

PERSISTENT DISEASE OR PROGRESSION



<sup>a</sup>See Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

<sup>b</sup>See Principles of Radiation Therapy (ADV-A).

<sup>d</sup>See Principles of Surgery (SURG-A).

<sup>e</sup>Consider palliative RT as clinically indicated (eg, bone metastases). (See RAD-A).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**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)**

- **Combination therapy**
  - ▶ Cisplatin or carboplatin + 5-FU + cetuximab<sup>30</sup> (non-nasopharyngeal) (category 1)
  - ▶ Cisplatin or carboplatin + docetaxel<sup>31</sup> or paclitaxel<sup>32</sup>
  - ▶ Cisplatin/cetuximab<sup>33</sup> (non-nasopharyngeal)
  - ▶ Cisplatin/5-FU<sup>32,34</sup>
  - ▶ Cisplatin/docetaxel/cetuximab<sup>35</sup> (non-nasopharyngeal)
  - ▶ Cisplatin/paclitaxel/cetuximab<sup>36,37</sup> (non-nasopharyngeal)
  - ▶ Carboplatin/cetuximab<sup>38</sup> (nasopharyngeal)
  - ▶ Cisplatin/gemcitabine<sup>39</sup> (nasopharyngeal)
  - ▶ Gemcitabine/vinorelbine<sup>40</sup> (nasopharyngeal)
- **Single agents**
  - ▶ Cisplatin<sup>33,41</sup>
  - ▶ Carboplatin<sup>42</sup>
  - ▶ Paclitaxel<sup>43</sup>
  - ▶ Docetaxel<sup>44,45</sup>
  - ▶ 5-FU<sup>41</sup>
  - ▶ Methotrexate<sup>46,47</sup>
  - ▶ Cetuximab<sup>48</sup> (non-nasopharyngeal)
  - ▶ Gemcitabine<sup>49</sup> (nasopharyngeal)
  - ▶ Capecitabine<sup>50</sup>
  - ▶ Vinorelbine<sup>51,52</sup> (non-nasopharyngeal)
  - ▶ Afatinib<sup>53</sup> (non-nasopharyngeal, second line) (category 2B)
  - ▶ Pembrolizumab<sup>54,55</sup> (if disease progression on or after platinum-containing chemotherapy)
  - ▶ Nivolumab<sup>56</sup> (if disease progression on or after platinum-containing chemotherapy) (category 1)

**EVIDENCE BLOCKS FOR VERY ADVANCED NON-NASOPHARYNGEAL HEAD AND NECK CANCERS**

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

**Metastatic (M1) disease at initial presentation**

	PS 0-1	PS 2
5-FU		
Capecitabine		
Carboplatin		
Cetuximab		
Cisplatin		
Docetaxel		
Methotrexate		
Paclitaxel		
Vinorelbine		
Carboplatin + 5-FU + cetuximab		—
Carboplatin + docetaxel		—
Carboplatin + paclitaxel		—
Cisplatin + 5-FU		—
Cisplatin + 5-FU + cetuximab		—
Cisplatin + cetuximab		—
Cisplatin + docetaxel		—
Cisplatin + docetaxel + cetuximab		—
Cisplatin + paclitaxel		—
Cisplatin + paclitaxel + cetuximab		—

**Metastatic (M1) disease at initial presentation - select patients with limited metastases**

	PS 0-1
5-FU + hydroxyurea + RT	
Carboplatin + infusional 5-FU + RT	
Carboplatin + paclitaxel + RT	
Cetuximab + RT	
Cisplatin + infusional 5-FU + RT	
Cisplatin + paclitaxel + RT	
High-dose cisplatin + RT	
Weekly cisplatin + RT	

**Second line therapy for persistent disease or progression**

Afatinib	
----------	--

**Persistent disease or progression (if disease progression on or after platinum-containing therapy)**

Nivolumab	
Pembrolizumab	

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1. 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.