



IQWiG-Berichte – Nr. 889

**Pembrolizumab
(Plattenepithelkarzinom der
Kopf-Hals-Region,
Kombination mit
Chemotherapie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-101
Version: 1.0
Stand: 27.02.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, Kombination mit
Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.12.2019

Interne Auftragsnummer

A19-101

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Braun
- Nadia Abu Rajab
- Katharina Hirsch
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Pembrolizumab, Carboplatin, Cisplatin, Fluorouracil, Karzinom – Plattenepithel-, Kopf- und Halstumoren, Nutzenbewertung, NCT02358031

Keywords: Pembrolizumab, Carboplatin, Cisplatin, Fluorouracil, Carcinoma – Squamous Cell, Head and Neck Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02358031

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	13
2.3.1 Eingeschlossene Studien	13
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	29
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	29
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	30
2.4.3 Ergebnisse	32
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	44
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	50
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	51
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	57
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	60
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	62
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	62
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B).....	62
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	62
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	62
2.7.3.2 Studienpool	63
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	63
2.7.4.1 Studiendesign und Population	63
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	64
2.7.4.3 Ergebnisse	65

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	66
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	67
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	74
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	74
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	74
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)	74
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	75
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B).....	75
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	75
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	76
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	76
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	76
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	77
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	77
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	77
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	78
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	78
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	78
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	78
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	78
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	81
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	81
3.2.1	Behandlungsdauer	81
3.2.2	Verbrauch	84
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	87
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	88

3.2.6	Versorgungsanteile	90
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	90
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	92
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	92
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	92
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	94
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	95
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
5	Literatur	99
Anhang A – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....		
		104
A.1	– Mortalität (Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [CPS ≥ 1])	104
A.2	– Morbidität (Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [CPS ≥ 1])	105
A.3	– Nebenwirkungen (Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [CPS ≥ 1]).....	106
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		
		110
Anhang C – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
		120
Anhang D – Subgruppenanalysen		
		121
D.1	– Forest Plot zu Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35): Mundtrockenheit.....	121
D.2	– Ergänzende Darstellung zu Subgruppenanalysen zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).....	122
Anhang E – Ergänzende Darstellungen zu der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 048: häufige immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)		
		124
Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		
		126

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie ^a	3
Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie ^a	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	24
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen systemischen Folgetherapien ^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b	26
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	28
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	30
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	31
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	33
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	37
Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	45
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	52
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie ^a im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie ^a	58

Tabelle 20: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	60
Tabelle 21: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	93
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	94
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	95
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	111
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	115
Tabelle 26: Häufige schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	116
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b	118
Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	120
Tabelle 29: Subgruppen (Nebenwirkungen), – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	122
Tabelle 30: Häufige immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a , Gesamtpopulation	124
Tabelle 31: Schwere immunvermittelte UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a , Gesamtpopulation	125

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	104
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	105
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	106
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie.....	106
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	107
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie.....	107
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	108
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie (Datenschnitt: 13.06.2018)	108
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	109
Abbildung 10: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (Raucherstatus nie und ehemalig) Studie KEYNOTE 048 (Datenschnitt: 25.02.2019)..	121

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Fläche unter der Kurve
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
5-FU	5-Fluorouracil
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EORTC QLQ-H&N35	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HPV	Humane Papillomviren
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 B die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4 B) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + 5-Fluorouracil (5-FU) oder Cisplatin + 5-FU im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ergibt sich die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie^a

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^c	<p>Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU</p> <p><i>oder</i></p> <p>Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)</p> <p><i>oder</i></p> <p>Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)</p>
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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 Patientinnen und Patienten, deren Krankheitsprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss einer vorherigen kurativ intendierten Therapie auftrat, für eine platinhaltige Therapie infrage kommen [3].</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA. Die Vergleichstherapie wird im Folgenden jeweils als Cetuximab + Chemotherapie bezeichnet, die Intervention mit Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU oder Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU jeweils als Pembrolizumab + Chemotherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 048 eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie.

In die Studie wurden Erwachsene mit metastasierendem oder mit nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region eingeschlossen, deren Erkrankung durch lokale Therapien nicht mehr kurativ behandelt werden konnte. Des Weiteren hatten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für die rezidivierende oder metastasierende Erkrankung noch keine systemische Therapie erhalten und befanden sich daher in der Studie in Erstlinienbehandlung (für das fortgeschrittene Krankheitsstadium). Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass eine Tumorprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss einer vorherigen Therapie mit kurativem Ansatz gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor aufgetreten sein durfte. Zusätzlich mussten vorangegangene kurativ intendierte systemische Therapien (Therapien gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor) bei Studienbeginn seit ≥ 6 Monaten beendet sein.

Auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarme wurden 281 (Pembrolizumab + Chemotherapie) bzw. 300 Patientinnen und Patienten (Cetuximab + Chemotherapie) randomisiert zugeteilt. Hiervon ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten relevant, bei denen ein PD-L1-exprimierender Tumor mit $\text{CPS} \geq 1$ vorlag (in der Intention-to-treat[ITT]-Auswertung 242 im Pembrolizumab + Chemotherapiearm bzw. 235 im Cetuximab + Chemotherapiearm, in den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen [UEs] 237 im Pembrolizumab + Chemotherapiearm vs. 245 im Cetuximab + Chemotherapiearm).

Die Therapie erfolgte in der Studie KEYNOTE 048 weitestgehend gemäß Fachinformationen. Die Wirkstoffe Pembrolizumab bzw. Cetuximab konnten in der Studie für maximal 24 Monate gegeben werden, die Behandlung mit Carboplatin, Cisplatin sowie 5-FU erfolgte für maximal 6 Zyklen à 3 Wochen.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 048 waren das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben. Unter patientenrelevanten sekundären Endpunkten wurden Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs erhoben.

Verzerrungspotential

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 048 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte als hoch eingestuft. Grund hierfür ist beim Endpunkt Gesamtüberleben, dass aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsstandards in den verschiedenen Ländern der internationalen Studie möglicherweise im Vergleichsarm nicht alle Patientinnen und Patienten Zugang zu PD-L1-Therapien als Folgetherapie hatten. Damit ist der Vergleich der Behandlungsarme potenziell zugunsten des Pembrolizumab-Arms verzerrt. Für die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-Head & Neck 35 (QLQ-H&N35) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie aufgrund der unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS]) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie des hohen Anteils an nicht in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten als hoch bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie aufgrund der unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Für alle Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen beruht das hohe Verzerrungspotenzial darauf, dass unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen durch hohe Anteile an Therapieabbrüchern vorlagen, sowie auf der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (betrifft nicht alle Endpunkte zu Nebenwirkungen). Weiterhin liegen für bevorzugte Begriffe (PTs) keine Überlebenszeitanalysen vor und die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen Kontroll- und Interventionsarm führen in den verwendeten Auswertungen (basierend auf der Anzahl an Patientinnen/Patienten mit mindestens 1 Ereignis) deshalb zusätzlich zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte regelhaft maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Endpunktspezifisch wird jedoch aufgrund der Größe des Effektes die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Erschöpfung

Für den Endpunkt Erschöpfung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35)

Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit (nicht resezierbarer) rezidivierender Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Mundtrockenheit

Für den Endpunkt Mundtrockenheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Raucherstatus. Für Patientinnen und Patienten, die ehemals oder nie geraucht haben, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese Patientengruppe kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten, die aktiv rauchen, ergibt sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Krankheitsgefühl

Für den Endpunkt Krankheitsgefühl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, klebriger Speichel sowie Husten

Für die Endpunkte Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, klebriger Speichel sowie Husten zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erhoben. Die Auswertung erfolgte in der vorliegenden Nutzenbewertung als Änderung zu Woche 9 im Vergleich zum Studienbeginn. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)**Körperliche Funktion*

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

*EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)**Probleme in der Öffentlichkeit zu essen*

Für den Endpunkt Probleme in der Öffentlichkeit zu essen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Probleme mit Sozialkontakten sowie verminderte Sexualität

Für die Endpunkte Probleme mit Sozialkontakten sowie verminderte Sexualität zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus

ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs

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

Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Paronychie

Für den Endpunkt Paronychie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials wird bei diesem Endpunkt auf eine Herabstufung der Ergebnissicherheit verzichtet. Daraus ergibt sich ein

Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich – teilweise nur für Subgruppen – mehrere positive wie negative Effekte, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt bzw. Hinweis und mit unterschiedlichem Ausmaß.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

In der Endpunktkategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigt sich für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. erheblich. Hierbei ist zu beachten, dass es zwischen den beiden Endpunkten relevante Überlappungen hinsichtlich der eingehenden Ereignisse gibt. Ein weiterer positiver Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Den positiven Effekten stehen in der Gesamtrate der SUEs und in mehreren schweren spezifischen UEs Anhaltspunkte für negative Effekte gegenüber, jeweils mit dem Ausmaß gering oder beträchtlich. Weiterhin ist zu beachten, dass für die Endpunktkategorien Morbidität

und gesundheitsbezogene Lebensqualität sich für verschiedenen Subgruppen ausschließlich negative Effekte zeigen, jeweils mit dem Ausmaß gering bis erheblich. Dies führt in der Gesamtbetrachtung zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit PD-L1-exprimierendem (CPS ≥ 1) metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie.

Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^c	Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU <i>oder</i> Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) <i>oder</i> Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^d
a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. 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 Patientinnen und Patienten, deren Krankheitsprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss einer vorherigen kurativ intendierten Therapie auftrat, für eine platinhaltige Therapie infrage kommen [3]. d. In die Studie KEYNOTE 048 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. Des Weiteren waren nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen eine vorherige systemische Therapie mit kurativer Intention bei Studienbeginn seit ≥ 6 Monaten abgeschlossen war und bei denen eine Progression erst ≥ 6 Monate nach Beendigung einer kurativ intendierten Therapie aufgetreten war. 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + 5-Fluorouracil (5-FU) oder Cisplatin + 5-FU im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ergibt sich die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie^a

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^c	<p>Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU</p> <p><i>oder</i></p> <p>Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)</p> <p><i>oder</i></p> <p>Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)</p>
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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 Patientinnen und Patienten, deren Krankheitsprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss einer vorherigen kurativ intendierten Therapie auftrat, für eine platinhaltige Therapie infrage kommen [3].</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA. Die Vergleichstherapie wird im Folgenden jeweils als Cetuximab + Chemotherapie bezeichnet, die Intervention mit Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU oder Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU jeweils als Pembrolizumab + Chemotherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab + Chemotherapie (Stand zum 07.10.2019)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab + Chemotherapie (letzte Suche am 07.10.2019)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab + Chemotherapie (letzte Suche am 14.10.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab + Chemotherapie (letzte Suche am 05.12.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
KEYNOTE 048	ja	ja	nein
a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war 5-FU: 5-Fluorouracil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Für die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 048 herangezogen. Dabei wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten betrachtet, deren Tumoren eine PD-L1-Expression mit CPS \geq 1 aufweisen (siehe Abschnitt 2.3.2). Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
KEYNOTE 048	RCT, parallel, offen	Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, mit ECOG-PS 0 oder 1, ohne vorangegangene systemische Therapie (für das fortgeschrittene Stadium) ^c	Pembrolizumab (N= 301) ^d Pembrolizumab + Chemotherapie ^a (N = 281) Cetuximab + Chemotherapie ^a (N = 278) ^e davon relevante / vom pU ausgewertete Teilpopulation ^f : Pembrolizumab + Chemotherapie ^a (n = 242) Cetuximab + Chemotherapie ^a (n = 235) ^e	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis zur radiologischen Krankheitsprogression, inakzeptablen Nebenwirkung, Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes oder der Patientin / des Patienten, maximal 24 Monate ^{g, h} Beobachtung ⁱ : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einverständniserklärung oder Studienende	228 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Griechenland, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 04/2015–laufend Datenschnitte: Interimsanalyse I: 17.10.2017 Interimsanalyse II: 13.06.2018 Finaler Datenschnitt: 25.02.2019	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU (im Ermessen der Prüferin / des Prüfers vor Randomisierung festgelegt)</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. 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.</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Die Randomisierung in den Pembrolizumab + Chemotherapiearm wurde vom 13.08.2015 bis zum 01.10.2015 unterbrochen. Aus diesem Grund schließt der pU 22 Patientinnen und Patienten, die in dieser Zeit in den Vergleichsarm randomisiert worden sind, für den Vergleich Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie aus der ITT-Population aus. In den Sicherheitsauswertungen werden allerdings alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms einbezogen (N = 300 in der Gesamtpopulation bzw. N = 245 in der relevanten Teilpopulation).</p> <p>f. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)</p> <p>g. Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Chemotherapiearm durften nach Abschluss der 24-monatigen Therapie oder bei bestätigtem vollständigen Ansprechen die Behandlung unterbrechen und nach darauffolgender radiologisch bestätigter Progression (bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen an die Behandlungsdauer sowie den Erkrankungsstatus) eine Behandlung mit Pembrolizumab im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers für ein weiteres Jahr neu beginnen (2. Behandlungsphase, „second course phase“), wenn sie nach Abbruch der Studienbehandlung keine andere Krebsbehandlung erhalten hatten.</p> <p>h. Eine Behandlung mit Chemotherapie (Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU) erfolgte für maximal 6 Zyklen, die Behandlung mit Cetuximab konnte über diese 6 Zyklen hinaus fortgeführt werden.</p> <p>i. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention to treat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 048	<p>Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen, für maximal 24 Monate</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin^b 100 mg/m² KOF i. v. alle 3 Wochen, für maximal 6 Zyklen oder ▪ Carboplatin^b AUC 5 i. v., alle 3 Wochen, für maximal 6 Zyklen <p>+</p> <p>5-FU 1000 mg/m² KOF/Tag i. v. Dauerinfusion an Tag 1–4 eines Zyklus, alle 3 Wochen, für maximal 6 Zyklen</p>	<p>Cetuximab 400 mg/m² KOF i. v. (Initialdosis) am Tag 1 des 1. Zyklus, danach 250 mg/m² KOF wöchentlich, für maximal 24 Monate</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin^b 100 mg/m² KOF i. v. alle 3 Wochen, für maximal 6 Zyklen oder ▪ Carboplatin^b AUC 5 i. v., alle 3 Wochen, für maximal 6 Zyklen <p>+</p> <p>5-FU 1000 mg/m² KOF/Tag i. v. Dauerinfusion an Tag 1–4 eines Zyklus, alle 3 Wochen, für maximal 6 Zyklen</p>
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: Dosisanpassung nicht erlaubt, Unterbrechung oder Therapieabbruch bei UEs gemäß Fachinformation ▪ Cetuximab: Dosisanpassung, Unterbrechung oder Therapieabbruch ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation ▪ Carboplatin, Cisplatin und 5-FU: Dosisanpassung, Unterbrechung oder Therapieabbruch ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation 		
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie für das metastasierende oder rezidivierende Stadium ▪ Strahlentherapie oder andere nicht systemische Therapie innerhalb 2 Wochen vor Randomisierung ▪ Prüfpräparate innerhalb 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation ▪ Immunsuppressiva oder systemische Kortikosteroide innerhalb 7 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation (Ausnahme: Kortikosteroide für die Behandlung von allergischen Reaktionen oder als Prophylaxe für Nebenwirkungen der Chemotherapie) ▪ vorherige Therapie mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1, oder anti-PD-L2 Wirkstoff ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie als Teil einer Kombinationstherapie für lokal fortgeschrittenes Karzinom, die ≥ 6 Monate vor Studienbeginn beendet wurde 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapien ▪ andere nicht protokollkonforme Immuntherapien oder Chemotherapien ▪ andere Prüfpräparate ▪ Strahlentherapie (Ausnahme: einzelne symptomatische Läsionen oder Gehirnbestrahlung); palliative Strahlentherapie wurde als klinische Progression ausgewertet ▪ Lebendimpfstoffe (im Vergleichsarm erlaubt) <p>Für Patientinnen und Patienten des Interventionsarms:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Kortikosteroide, Ausnahmen siehe erlaubte Begleitbehandlung <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prämedikation für die in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie: Dexamethason ≤ 8 mg an Tag 1 eines Zyklus vor Studienmedikation ▪ Prämedikation für Cetuximab: H1-Antagonist vor der ersten Dosis ▪ supportive Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen unter Pembrolizumab, z. B. Kortikosteroide oral oder i. v. und andere antiinflammatorische Wirkstoffe, Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie bei Hypothyreose 	
	<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. Beim Auftreten von Unverträglichkeiten konnte von Cisplatin auf Carboplatin gewechselt werden.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; AUC: Area under the Curve; i. v. intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1/PD-L2: Programmed Cell Death Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Bei der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 048 handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie.

In die Studie KEYNOTE 048 wurden Erwachsene mit metastasierendem oder mit nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region eingeschlossen, deren Erkrankung durch lokale Therapien nicht mehr kurativ behandelt werden konnte. Des Weiteren hatten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für die rezidivierende oder metastasierende Erkrankung noch keine systemische Therapie erhalten und befanden sich daher in der Studie in Erstlinienbehandlung (für das fortgeschrittene Krankheitsstadium). Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass eine Tumorprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss einer vorherigen Therapie mit kurativem Ansatz gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor aufgetreten sein durfte. Zusätzlich mussten vorangegangene kurativ intendierte systemische Therapien (Therapien gegen einen lokal fortgeschrittenen Tumor) bei Studienbeginn seit ≥ 6 Monaten beendet sein.

281 Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie, 301 einer Behandlung mit Pembrolizumab, und 300 einer Behandlung mit Cetuximab + Chemotherapie randomisiert zugeteilt. Die Zuteilung der Patientinnen und Patienten auf die 3 Studienarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1 und wurde stratifiziert nach Eastern Cooperative

Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0 vs. 1), PD-L1-Status (Tumor Proportion Score [TPS] < 50 % vs. TPS \geq 50 %) und Humane-Papillomviren(HPV)-Status (positiv vs. negativ). Die Untersuchung des HPV-Status erfolgte allerdings ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Oropharynxkarzinom (verwendeter Test: p16 Immunhistochemie [IHC] mittels CINtec p16 Histologie-Assay und einem 70 % Cut-off); für alle anderen Lokalisationen wurde der HPV-Status als negativ angenommen. Wie a priori geplant, wurde die Randomisierung in den Pembrolizumab + Chemotherapiearm vom 13.08.2015 bis 01.10.2015 unterbrochen, um die Sicherheit des Therapieschemas zu überprüfen, und anschließend auf Empfehlung eines externen Komitees am 02.10.2015 fortgesetzt. Die Randomisierung auf die anderen 2 Studienarme wurde in dieser Zeit fortgeführt.

Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung sind die Studienarme mit Pembrolizumab + Chemotherapie sowie mit Cetuximab + Chemotherapie relevant; der Studienarm mit Pembrolizumab wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

In die Studie KEYNOTE 048 wurden Erwachsene mit metastasierendem oder mit nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region eingeschlossen, unabhängig davon, ob der Tumor PD-L1 exprimierte oder nicht. Aufgrund der Zulassung von Pembrolizumab ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) relevant [4,5]. Aufgrund der unterbrochenen Randomisierung auf den Pembrolizumab + Chemotherapiearm (siehe oben) schließt der pU für die Bildung der relevanten Teilpopulation für die Intention-to-treat(ITT)-Analysen zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zusätzlich diejenigen Patientinnen und Patienten aus, die in diesem Zeitraum auf den Cetuximab + Chemotherapiearm randomisiert zugeteilt wurden. Dies betrifft 22 Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm. Somit verbleiben für diese Auswertungen des pU 242 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Chemotherapiearm bzw. 235 im Cetuximab + Chemotherapiearm. In die Auswertungen des pU zu UEs gehen hingegen alle Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) ein, die die jeweilige Studienmedikation erhalten haben (237 im Pembrolizumab + Chemotherapiearm vs. 245 im Cetuximab + Chemotherapiearm).

Da es sich um eine Abweichung von lediglich 22 Patientinnen und Patienten handelt, ist das Vorgehen des pU adäquat, die von ihm vorgelegten Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Im Weiteren wird nur noch auf die relevante Teilpopulation eingegangen, sofern nichts anders angegeben ist.

Die Dosierung der einzelnen Kombinationspartner im Cetuximab + Chemotherapiearm erfolgte – ggf. unter Abweichung der Angaben in den einzelnen Fachinformationen – entsprechend der Dosierung in der sogenannten EXTREME-Studie (der Zulassungsstudie für die Kombination Cetuximab + Chemotherapie [6]), auf welche auch in der Fachinformation zu Cetuximab für die Kombination von Cetuximab + Chemotherapie eingegangen wird [6,7]. Die Therapie mit Cetuximab + Chemotherapie erfolgte daher insgesamt weitestgehend gemäß Fachinformation

[6,8-10]. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Pembrolizumab + Chemotherapie erfolgte ebenfalls weitestgehend gemäß Fachinformation [4,5,8-10], auch hier erfolgte die Dosierung der Chemotherapie entsprechend der Dosierung in der EXTREME-Studie [7].

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 048 waren das progressionsfreie Überleben (PFS; vom pU als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung oder Tod bezeichnet) sowie das Gesamtüberleben. Unter patientenrelevanten sekundären Endpunkten wurden Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs erhoben. Die einzelnen Endpunkte, ihre Patientenrelevanz sowie die Eignung der vorgelegten Auswertungen sind in Abschnitt 2.7.4.3.2 beschrieben.

Auswertung und Datenschnitte

In der Studie KEYNOTE 048 wurden verschiedene Datenschnitte durchgeführt:

- Interimsanalyse I vom 17.10.2017: präspezifizierte Analyse der Endpunkte PFS sowie Gesamtüberleben
- Interimsanalyse II vom 13.06.2018: präspezifizierte Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben sowie finale Auswertung des Endpunkts PFS
- Datenschnitt vom 25.02.2019: präspezifizierte finale Auswertung des Gesamtüberlebens; Auswertung aller Endpunkte

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt herangezogen.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Progression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zur Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüffarztes bzw. der Patientin oder des Patienten. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte des Weiteren für maximal 24 Monate, wobei Patientinnen und Patienten, die Pembrolizumab + Chemotherapie erhalten hatten, bei Erfüllung definierter Kriterien zusätzlich eine 2. Behandlung von bis zu 1 Jahr mit Pembrolizumab (in Monotherapie) erhalten konnten und für diese 2. Phase erneut UEs erhoben wurden („second course phase“); Kriterien waren beispielsweise, dass die Patientinnen und Patienten mindestens 24 Wochen mit Pembrolizumab + Chemotherapie behandelt worden waren und dass (im Laufe der Studie) ein vollständiges Ansprechen auf Pembrolizumab + Chemotherapie – beurteilt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 – im Laufe der Studie vorlag. Eine solche Therapie in der 2. Behandlungsphase erhielten sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der relevanten Teilpopulation jeweils 4 Patientinnen und Patienten. Die Gabe einer Pembrolizumab-Monotherapie nach Progression stellt eine zugelassene Folgetherapie dar [4,5]. Im Vergleichsarm erfolgte die Behandlung mit Cetuximab für maximal 24 Monate. In beiden Studienarmen wurde die Behandlung mit Carboplatin bzw. Cisplatin und 5-FU nach spätestens 6 Zyklen à 3 Wochen beendet, während die Behandlung mit dem jeweiligen Kombinationspartner Pembrolizumab bzw. Cetuximab wie beschrieben fortgeführt wurde.

In der Studie KEYNOTE 048 wurde das Auftreten einer Progression anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, zentrales Review-Komitee bestätigt. Darüber hinaus gab es für Patientinnen und Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, die Möglichkeit, eine Progression der Erkrankung nach der ersten Progressionsdiagnose durch eine erneute radiologische Untersuchung (nach frühestens 4 Wochen) zu bestätigen. In dieser Zwischenzeit konnten die behandelnden Ärztinnen und Ärzte in Abhängigkeit vom klinischen Status der Patientin / des Patienten entscheiden, ob die Behandlung mit der Studienmedikation fortgeführt oder abgebrochen wurde. Falls die erneute radiologische Untersuchung einen Rückgang des Tumors zeigte, konnte die Behandlung mit Pembrolizumab weiter fortgeführt werden.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
KEYNOTE 048	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintritt
Morbidität Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zu 1 Jahr vom Beginn der Behandlung, je nachdem, was zuerst eintritt
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35	bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zu 1 Jahr vom Beginn der Behandlung, je nachdem, was zuerst eintritt
Nebenwirkungen UEs SUEs und alle immunvermittelten UEs	bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b , oder 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b und Beginn einer Folgetherapie ^b
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. Diese Angaben gelten für die 1. Behandlungsphase der Studie (maximale Behandlungsdauer 24 Monate), in der 2. Behandlungsphase wurde die Beobachtung wiederaufgenommen. 4 Patienten/Patientinnen im Interventionsarm begannen eine 2. Behandlungsphase.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. bis zu 90 Tage für schwerwiegende UEs [SUEs] und alle immunvermittelten UEs) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab + Chemotherapie^a N = 242	Cetuximab + Chemotherapie^a N = 235
KEYNOTE 048 (Datenschnitt: 25. Februar 2019)		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (10)	61 (10)
Geschlecht [w / m], %	22 / 78	14 / 86
Abstammung, n (%)		
weiß	178 (73,6)	173 (73,6)
nicht weiß	64 (26,4)	61 (26,0)
fehlend	0 (0,0)	1 (0,4)
Region, n (%)		
Nordamerika	53 (21,9)	51 (21,7)
Europa	76 (31,4)	82 (34,9)
Rest der Welt	113 (46,7)	102 (43,4)
Raucherstatus, n (%)		
nie	50 (20,7)	58 (24,7)
ehemalig	143 (59,1)	142 (60,4)
aktiv	49 (20,2)	33 (14,0)
fehlend	0 (0,0)	2 (0,9)
ECOG-PS, n (%)		
0	92 (38,0)	94 (40,0)
1	150 (62,0)	141 (60,0)
HPV-Status, n (%)		
positiv	53 (21,9)	50 (21,3)
negativ	189 (78,1)	185 (78,7)
PD-L1 TPS Status, n (%)		
TPS < 50 %	176 (72,7)	173 (73,6)
TPS ≥ 50 %	66 (27,3)	62 (26,4)
PD-L1 CPS Status, n (%)		
CPS < 20	115 (47,5)	123 (52,3)
CPS ≥ 20	126 (52,1)	110 (46,8)
fehlend	1 (0,4)	2 (0,9)
Krankheitsstatus, n (%)		
metastasierend	173 (71,5)	154 (65,5)
rezidivierend	65 (26,9)	78 (33,2)
anderer	4 (1,7)	3 (1,3)
Vorliegen von Hirnmetastasen, n (%)	3 (1,2)	1 (0,4)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 242	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 235
Krankheitsstadium, n (%)		
II	0 (0,0)	0 (0,0)
III	14 (5,8)	10 (4,3)
IVA	42 (17,4)	54 (23,0)
IVB	13 (5,4)	17 (7,2)
IVC	173 (71,5)	154 (65,5)
Lokalisation des Primärtumors ^b , n (%)		
Mundhöhle	77 (31,8)	73 (31,1)
Larynx	37 (15,3)	48 (20,4)
Hypopharynx	33 (13,6)	30 (12,8)
Oropharynx	98 (40,5)	88 (37,4)
Zeit seit vorheriger systemischer Therapie ^c [Monate]		
MW (SD)	23,2 (29,8) ^d	28,0 (28,4) ^d
Median [Q1; Q3]	14,5 [10,3; 22,4] ^d	19,7 [11,5; 33,2] ^d
Zeit seit vorheriger platinhaltiger Therapie ^e [Monate]		
MW (SD)	24,1 (30,9) ^d	28,5 (29,0) ^d
Median [Q1; Q3]	14,5 [10,9; 23,4] ^d	18,9 [11,5; 34,2] ^d
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung [Monate]		
MW (SD)	26,3 (34,5)	31,6 (37,5)
Median [Q1; Q3]	16,4 (8,1; 27,8)	20,1 (11,8; 38,5)
Therapieabbruch ^{f, g} , n (%)	210 (88,6)	220 (97,3)
Studienabbruch ^h , n (%)	13 (5,4) ⁱ	14 (6,0)
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. Für eine Patientin oder einen Patienten waren mehrere Lokalisationen möglich. c. Die Angaben beruhen auf 118 (48,8 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Chemotherapiearm vs. 118 (50,2 %) im Cetuximab + Chemotherapiearm. d. eigene Berechnungen der Tagesangaben in Monate e. Die Angaben beruhen auf 109 (45,0) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Chemotherapiearm vs. 113 (48,1) im Cetuximab + Chemotherapiearm. f. Insgesamt haben zum Datenschnitt vom 25. Februar 2019 im Pembrolizumab-Arm 27 vs. im Vergleichsarm 0 Patientinnen und Patienten bereits die maximale Behandlungsdauer von 24 Monaten erreicht. Diese Patientinnen und Patienten werden nicht als Therapieabbrecher gezählt. Eine laufende Behandlung erhielt zu diesem Punkt keine Patientin / kein Patient mehr im Pembrolizumab-Arm und 6 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. g. Datenschnitt: 25.02.2019 h. ohne Todesfälle; Abbruchgründe waren: „Lost to Follow-up“ und „Rücknahme der Einverständniserklärung“ i. eigene Berechnung</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HPV: Humane Papillomviren; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS ≥ 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TPS: Tumor Proportion Score; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika in der relevanten Teilpopulation sind zwischen den Studienarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 61 Jahre alt und überwiegend männlich. Etwa 60 % der Patientinnen und Patienten hatten mit dem Rauchen aufgehört, während im Mittel noch etwa 17 % aktiv rauchten. Jeweils gut 2 Drittel der relevanten Teilpopulation hatten einen metastasierenden und jeweils ca. 30 % einen rezidivierenden Krankheitsstatus. Im Pembrolizumab + Chemotherapiearm waren 4 und im Cetuximab + Chemotherapie 3 Patientinnen oder Patienten eingeschlossen, deren Erkrankung weder metastasierend noch rezidivierend war, und die somit nicht die Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

Studie	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a	Cetuximab + Chemotherapie ^a
Dauer Studienphase	N = 242	N = 235
Endpunktkategorie		
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)		
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Q1; Q3]	5,78 [2,79; 10,12]	4,86 [2,33; 7,39]
Mittelwert (SD)	7,72 (7,06)	6,14 (6,66)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	13,6 [k. A.]	10,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity		
	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	k. A.	k. A.
UEs ^{b, c}		
Median [Q1; Q3]	6,77 [3,78; 11,11]	5,85 [3,32; 8,38]
Mittelwert (SD)	8,62 (7,14)	7,03 (6,60)
SUEs ^{b, c}		
Median [Q1; Q3]	8,48 [5,13; 12,32]	7,52 [4,86; 9,99]
Mittelwert (SD)	10,14 (7,46)	8,46 (6,57)
a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU		
b. Angaben für die Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Gabe der jeweiligen Medikation erhielten: Pembrolizumab + Chemotherapie N = 237, Cetuximab + Chemotherapie N = 245, mit Gruppenzuteilung entsprechend der erhaltenen Medikation.		
c. Die Beobachtungsdauer für Nebenwirkungen ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Eintritt eines der nachfolgenden Ereignisse (das jeweils zuerst auftretende Ereignis): 30 Tage nach Behandlungsende für UEs bzw. 90 Tage für SUEs, Todeszeitpunkt oder Zeitpunkt des Datenschnitts		
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS ≥ 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Sowohl die mediane als auch die mittlere Behandlungsdauer war zwischen beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Dies trifft ebenfalls auf die Beobachtungsdauern der einzelnen Endpunkte zu.

Folgetherapien

In der Studie KEYNOTE 048 wurden keine Vorgaben bezüglich Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (beispielsweise aufgrund von Krankheitsprogression) gemacht.

Im Anschluss an eine Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie erhielten im Interventionsarm 91 (37,6 %) Patientinnen und Patienten als erste Folgebehandlung eine systemische Folgetherapie und 14 (5,8 %) Patientinnen und Patienten als erste Folgebehandlung eine Radiotherapie. Im Vergleichsarm waren es jeweils 118 (50,2 %) bzw. 15 (6,4 %) Patientinnen und Patienten. In beiden Studienarmen erhielt keine Patientin oder Patient als erste Folgebehandlung eine Kombination aus einer Radiotherapie und systemischer Therapie.

Tabelle 11 zeigt, welche systemischen Therapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben. Eine Übersicht nach Kombinationen oder Reihenfolge der in den beiden Behandlungsarmen eingesetzten Folgebehandlungen liegt nicht vor.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen systemischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^b vs. Cetuximab + Chemotherapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 242	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 235
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)		
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 systemischen Folgetherapie	91 (37,6)	118 (50,2)
Chemotherapie	78 (85,7 ^c)	85 (72,0 ^c)
Paclitaxel	41 (45,1 ^c)	39 (33,1 ^c)
Carboplatin	22 (24,2 ^c)	22 (18,6 ^c)
Docetaxel	14 (15,4 ^c)	28 (23,7 ^c)
Methotrexat	18 (19,8 ^c)	11 (9,3 ^c)
Cisplatin	12 (13,2 ^c)	12 (10,2 ^c)
Fluorouracil	12 (13,2 ^c)	11 (9,3 ^c)
Gemcitabin	6 (6,6 ^c)	2 (1,7 ^c)
Bleomycin	3 (3,3 ^c)	2 (1,7 ^c)
Capecitabin	4 (4,4 ^c)	1 (0,8 ^c)
Vinorelbin	3 (3,3 ^c)	2 (1,7 ^c)
Epirubicin	2 (2,2 ^c)	0 (0)
Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur	2 (2,2 ^c)	0 (0)
Mitomycin	3 (3,3 ^c)	0 (0)
Nedaplatin	2 (2,2 ^c)	0 (0)
Tegafur	2 (2,2 ^c)	1 (0,8 ^c)
Vincristin	2 (2,2 ^c)	0 (0)
Agenzien (unspezifiziert), die in der kleinen Furche der DNS binden	1 (1,1 ^c)	0 (0)
Cyclophosphamide	1 (1,1 ^c)	1 (0,8 ^c)
Gimeracil	1 (1,1 ^c)	1 (0,8 ^c)
Tegafur (+) Uracil	1 (1,1 ^c)	0 (0)
EGFR Inhibitor	38 (41,8 ^c)	16 (13,6 ^c)
Cetuximab	35 (38,5 ^c)	16 (13,6 ^c)
Panitumumab	2 (2,2 ^c)	0 (0)
Afatinib	1 (1,1 ^c)	0 (0)
Antisense-Oligonukleotid EGFR Inhibitor (unspezifiziert)	1 (1,1 ^c)	0 (0)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen systemischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^b vs. Cetuximab + Chemotherapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 242	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 235
Immun-Checkpoint-Inhibitoren	16 (17,6 ^c)	60 (50,8 ^c)
Nivolumab	5 (5,5 ^c)	34 (28,8 ^c)
Pembrolizumab	7 (7,7 ^c)	16 (13,6 ^c)
Durvalumab	2 (2,2 ^c)	6 (5,1 ^c)
Tremelimumab	1 (1,1 ^c)	3 (2,5 ^c)
anti-TIGIT monoklonaler Antikörper (unspezifiziert)	1 (1,1 ^c)	0 (0)
Atezolizumab	1 (1,1 ^c)	1 (0,8 ^c)
Avelumab	0 (0)	1 (0,8 ^c)
Cemiplimab	0 (0)	1 (0,8 ^c)
Ipilimumab	0 (0)	1 (0,8 ^c)
Kinase Inhibitor	4 (4,4 ^c)	1 (0,8 ^c)
Palbociclib	3 (3,3 ^c)	0 (0)
ATR Serine/Threonine Kinase Inhibitor (unspezifiziert)	0 (0)	1 (0,8 ^c)
Everolimus	1 (1,1 ^c)	0 (0)
andere	2 (2,2 ^c)	3 (2,5 ^c)
CXCR2 Inhibitor (unspezifiziert)	1 (1,1 ^c)	1 (0,8 ^c)
L-006097405	1 (1,1 ^c)	1 (0,8 ^c)
Bevacizumab	0 (0)	1 (0,8 ^c)
andere Immuntherapien	1 (1,1 ^c)	3 (2,5 ^c)
anti-ICOS monoklonaler Antikörper (unspezifiziert)	1 (1,1 ^c)	0 (0)
Epacadostat	0 (0)	1 (0,8 ^c)
Talimogen laherparepvec	0 (0)	1 (0,8 ^c)
Utomilumab	0 (0)	1 (0,8 ^c)
<p>a. Die Angaben zu den spezifischen systemischen Folgetherapien beziehen sich gemäß Studienbericht entgegen der Angabe des pU in Modul 4 B offenbar auf alle (ggf. konsekutiv) durchgeführten Folgetherapien nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation. Es ist deswegen zudem unklar, ob hier auch die Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, deren erste Folgetherapie (Zweitlinientherapie) eine Radiotherapie war.</p> <p>b. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>c. eigene Berechnung, bezogen auf Patientinnen und Patienten mit (mindestens) einer krankheitsbezogenen antineoplastischen Therapie nach Abbruch der Studienmedikation</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ATR: Ataxia telangiectasia and Rad3 related; CPS: Combined Positive Score; CXCR2: CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 2; DNS: Desoxyribonukleinsäure; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ICOS: induzierbarer Kostimulator (inducible co-stimulator molecule); Ig: Immunglobulin; ITIM: Immunrezeptor-Tyrosin-basiertes inhibitorisches Motiv; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS \geq 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIGIT: T- Zell-Immunrezeptor mit Ig- und ITIM- Domänen</p>		

In der Studie KEYNOTE 048 erhielten im Anschluss an eine Therapie mit Cetuximab + Chemotherapie ca. 50 % der Erwachsenen aus der relevanten Teilpopulation im Rahmen der durchgeführten Folgetherapien (Zweitlinie und höher) eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (siehe Tabelle 11). Nach aktuellem Stand empfehlen nationale und internationale Leitlinien im vorliegenden Anwendungsgebiet v. a. Programmed-Cell-Death-1(PD-1)-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab als Folgetherapien (Zweitlinie), insbesondere bei Progression während oder nach einer platinhaltigen Therapie [11,12]. Es ist somit wahrscheinlich, dass für einen größeren Anteil als 50 % der Patientinnen und Patienten als Folgetherapie ein Immun-Checkpoint-Inhibitor angezeigt gewesen wäre. Auch die Autorinnen und Autoren der Publikation der Studie KEYNOTE 048 sehen die zwischen den Ländern inkonsistente Verfügbarkeit von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren in der Zweitlinie als Limitation der Studie an [13]. Auf die hieraus entstehenden Auswirkungen für die vorliegende Nutzenbewertung wird in den Abschnitten 2.4.2 und 2.7.4.2 eingegangen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 048	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU 5-FU: 5-Fluorouracil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 048 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) sowie des EORTC QLQ-Head & Neck 35 (QLQ-H&N35)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-H&N35
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Paronychie (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^b
KEYNOTE 048	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Paronychie (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Stomatitis (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>									

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunkübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^b
KEYNOTE 048	N	H ^c	H ^{d,e}	H ^{e, f}	H ^{d,e}	H ^d	H ^e	H ^d	H ^d	H ^{d, g}
<p>a. Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Paronychie (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Stomatitis (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“</p> <p>c. Potenziell hatten im Vergleichsarm nicht alle Patientinnen und Patienten Zugang zu PD-L1-Therapien als Folgetherapie (siehe Abschnitt 2.3.2).</p> <p>d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>f. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten</p> <p>g. bedeutsamer Unterschied in der medianen Beobachtungsdauer zwischen dem Interventionsarm (6,77 Monate) und dem Vergleichsarm (5,85 Monate) (gilt für PTs)</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als hoch eingestuft. Der Grund ist, dass in der internationalen Studie im Vergleichsarm potenziell nicht alle Patientinnen und Patienten Zugang zu PD-L1-Therapien als Folgetherapie hatten (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.7.4.2). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht.

Für die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie aufgrund der unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie des hohen Anteils an nicht in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als hoch eingestuft. Der pU zieht für diesen Endpunkt eine andere Operationalisierung heran und nimmt daher für die Ergebnisse der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Operationalisierung keine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial vor.

Für die Ergebnisse der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie aufgrund der unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Als hoch wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und für die weiteren spezifischen UEs Paronychie, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3), Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) eingeschätzt. Grund hierfür ist jeweils die unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen. Weiterhin liegen für PTs keine Überlebenszeitanalysen vor und die unterschiedlichen Beobachtungszeiten führen deshalb bei den für PT verwendeten Analysen (basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis) zusätzlich zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials weicht für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) von der des pU ab, der jeweils von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht. Bezüglich der Ergebnisse zu den weiteren spezifischen UEs nimmt der pU keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials pro spezifischem UE vor. Bei über SOC erfassten UEs geht der pU jedoch allgemein von einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingeschätzt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht.

Weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial befinden sich in Abschnitt 2.7.4.2.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab + Chemotherapie mit Cetuximab + Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierendem (CPS ≥ 1) metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem

Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu verwertbaren Ereigniszeitanalysen befinden sich – sofern vom pU im Dossier dargestellt – in Anhang A. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt. Zusätzlich sind die Ergebnisse zu häufigen immunvermittelten UEs sowie zu häufigen immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Gesamtpopulation in Anhang E dargestellt, für die relevante Teilpopulation liegen hierzu keine Daten vor.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Cetuximab + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	242	13,6 [10,7; 15,5] 177 (73,1)	235	10,4 [9,1; 11,7] 213 (90,6)	0,65 [0,53; 0,80]; < 0,001
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) ^d					
Erschöpfung	231	7,5 [4,0; n. b.] 93 (40,3)	220	7,9 [4,5; n. b.] 85 (38,6)	1,07 [0,79; 1,44]; 0,677
Übelkeit und Erbrechen	231	n. e. [12,4; n. b.] 67 (29,0)	220	n. e. 54 (24,5)	1,18 [0,83; 1,70]; 0,359
Schmerzen	231	n. e. [10,6; n. b.] 61 (26,4)	220	n. e. 44 (20,0)	1,36 [0,92; 2,02]; 0,125
Dyspnoe	231	n. e. 54 (23,4)	220	n. e. 33 (15,0)	1,55 [1,00; 2,40]; 0,051
Schlaflosigkeit	231	n. e. 48 (20,8)	220	n. e. 28 (12,7)	1,65 [1,03; 2,65]; 0,036
Appetitverlust	231	n. e. [12,2; n. b.] 64 (27,7)	220	n. e. [10,6; n. b.] 56 (25,5)	1,11 [0,77; 1,60]; 0,564
Verstopfung	231	n. e. [10,6; n. b.] 63 (27,3)	220	n. e. 46 (20,9)	1,21 [0,82; 1,77]; 0,340
Diarrhö	231	n. e. 26 (11,3)	220	n. e. 33 (15,0)	0,66 [0,40; 1,12]; 0,125

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Cetuximab + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen) ^d					
Schmerzen ^e	230	n. e. 57 (24,8)	220	n. e. 39 (17,7)	1,43 [0,95; 2,16]; 0,088
Schluckprobleme ^f	230	n. e. 45 (19,6)	220	n. e. [10,6; n. b.] 42 (19,1)	0,94 [0,61; 1,45]; 0,791
Gefühlsstörungen	230	n. e. [9,9; n. b.] 73 (31,7)	220	n. e. 60 (27,3)	1,14 [0,81; 1,61]; 0,455
Sprachprobleme	230	n. e. 57 (24,8)	220	n. e. 56 (25,5)	0,92 [0,63; 1,34]; 0,663
Zahnprobleme	230	n. e. [23,7; n. b.] 35 (15,2)	220	n. e. 35 (15,9)	0,83 [0,51; 1,34]; 0,444
Probleme beim Mundöffnen	230	n. e. 38 (16,5)	220	n. e. 41 (18,6)	0,80 [0,51; 1,26]; 0,337
Mundtrockenheit	230	n. e. 45 (19,6)	220	n. e. 52 (23,6)	0,75 [0,50; 1,12]; 0,163
klebriger Speichel	230	n. e. 50 (21,7)	220	n. e. 45 (20,5)	1,10 [0,73; 1,65]; 0,659
Husten	230	n. e. 41 (17,8)	220	n. e. 40 (18,2)	0,91 [0,59; 1,42]; 0,685
Krankheitsgefühl	230	n. e. 48 (20,9)	220	n. e. 36 (16,4)	1,22 [0,79; 1,89]; 0,372
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) ^g					
globaler Gesundheitsstatus ^h	231	n. e. 62 (26,8)	220	13,4 [13,4; n. b.] 46 (20,9)	1,31 [0,89; 1,93]; 0,168
körperliche Funktion	231	n. e. [6,9; n. b.] 79 (34,2)	220	n. e. [10,9; n. b.] 61 (27,7)	1,28 [0,91; 1,79]; 0,156
Rollenfunktion	231	n. e. 75 (32,5)	220	n. e. [4,9; n. b.] 79 (35,9)	0,92 [0,66; 1,26]; 0,590
emotionale Funktion	231	n. e. 36 (15,6)	220	n. e. 32 (14,5)	1,03 [0,63; 1,66]; 0,913
kognitive Funktion	231	n. e. [23,7; n. b.] 65 (28,1)	220	n. e. [10,6; n. b.] 55 (25,0)	1,06 [0,73; 1,53]; 0,762
soziale Funktion	231	n. e. [12,2; n. b.] 62 (26,8)	220	n. e. [6,5; n. b.] 72 (32,7)	0,77 [0,55; 1,09]; 0,141

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Cetuximab + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen) ^d					
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	230	n. e. [12,9; n. b.] 55 (23,9)	220	n. e. 41 (18,6)	1,19 [0,79; 1,79]; 0,416
Probleme mit Sozialkontakten	230	n. e. 46 (20,0)	220	n. e. [10,9; n. b.] 49 (22,3)	0,82 [0,54; 1,23]; 0,334
verminderte Sexualität	229	n. e. 65 (28,4)	220	n. e. [9,1; n. b.] 67 (30,5)	0,86 [0,61; 1,22]; 0,404
Nebenwirkungen					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)</i>	237	<i>0,1 [0,1; 0,1]ⁱ 233 (98,3)</i>	245	<i>0,1 [0,1; 0,1]ⁱ 244 (99,6)</i>	–
SUEs	237	3,1 [2,4; 4,4] ⁱ 150 (63,3)	245	10,6 [5,1; n. b.] ⁱ 121 (49,4)	1,39 [1,09; 1,77] ^j ; 0,007
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	237	1,1 [0,7; 1,4] ⁱ 203 (85,7)	245	0,9 [0,7; 1,2] ⁱ 203 (82,9)	1,03 [0,85; 1,26] ^j ; 0,744
Abbruch wegen UEs	237	n. e. [12,6; n. b.] ⁱ 82 (34,6)	245	39,3 [39,3; n. b.] ⁱ 67 (27,3)	1,24 [0,90; 1,71] ^j ; 0,196
<i>immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)^k</i>	237	<i>n. e. [22,2; n. b.]ⁱ 63 (26,6)</i>	245	<i>n. e. 59 (24,1)</i>	–
immunvermittelte SUEs	237	n. e. 12 (5,1)	245	n. e. 10 (4,1)	1,20 [0,52; 2,78] ^j ; 0,671
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	237	n. e. 14 (5,9)	245	n. e. 27 (11,0)	0,44 [0,23; 0,86] ^j ; 0,015
Paronychie (PT, UEs)	237	k. A. 0 (0)	245	k. A. 30 (12,2)	RR: 0,02 [0,00; 0,28]; < 0,001 ^l
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	237	n. e. 7 (3,0)	245	n. e. 24 (9,8)	0,26 [0,11; 0,61] ^j ; 0,002
Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	237	k. A. 57 (24,1)	245	k. A. 36 (14,7)	RR: 1,64 [1,12; 2,39] ^l ; 0,010
Stomatitis (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	237	k. A. 20 (8,4)	245	k. A. 9 (3,7)	RR: 2,30 [1,07; 4,94]; 0,028 ^l
Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	237	k. A. 25 (10,5)	245	k. A. 13 (5,3)	RR: 1,99 [1,04; 3,79]; 0,034 ^l
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	237	n. e. 35 (14,8)	245	n. e. 18 (7,3)	1,91 [1,08; 3,38] ^j ; 0,027

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Cetuximab + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. Falls nicht anders angegeben: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. Ist die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, werden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus → HPV-Status → PD-L1-Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 beträgt.</p> <p>c. p-Wert: Wald-Test</p> <p>d. Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt bei der nächsten Erhebung.</p> <p>e. widersprüchliche Angaben im Studienbericht: Patientinnen und Patienten mit Ereignis: 49 (21,3) vs. 37 (16,8); HR = 1,30 [0,84; 2,00]; p = 0,885 (einseitig)</p> <p>f. widersprüchliche Angaben im Studienbericht: Patientinnen und Patienten mit Ereignis: 39 (17,0) vs. 36 (16,4); HR = 0,94 [0,59; 1,50]; p = 0,402 (einseitig)</p> <p>g. Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt bei der nächsten Erhebung.</p> <p>h. widersprüchliche Angaben im Studienbericht: Patientinnen und Patienten mit Ereignis: 55 (23,8) vs. 36 (16,4); HR = 1,50 [0,98; 2,29]; p = 0,970 (einseitig)</p> <p>i. eigene Berechnungen der Wochenangaben in Monate</p> <p>j. HR und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>k. zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2</p> <p>l. eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach [14])</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS ≥ 1; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a			Cetuximab + Chemotherapie ^a			Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N ^b	Wert Studien- beginn MW (SD)	Wert zu Woche 9 MW (SD)	N ^b	Wert Studien- beginn MW (SD)	Wert zu Woche 9 MW (SD)	
KEYNOTE 048							
Morbidity							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^d	182	68 (19,6)	72,9 (16,9)	170	67,1 (19,6)	72,9 (15,9)	0,20 [-3,30; 3,70]; 0,910
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. c. Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test) d. Höhere Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS ≥ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte regelhaft maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Endpunktspezifisch wird jedoch aufgrund der Größe des Effektes die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung sowie zur Begründung Abschnitt 2.7.4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie sieht.

Morbidität***Symptomatik (EORTC QLQ-C30)****Erschöpfung*

Für den Endpunkt Erschöpfung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.4.4). Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Erschöpfung keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zieht der pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35)*Schmerzen*

Für den Endpunkt Schmerzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus (siehe Abschnitt 2.4.4). Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen

geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit (nicht resezierbarer) rezidivierender Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese Patientengruppe kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Mundtrockenheit

Für den Endpunkt Mundtrockenheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Raucherstatus (siehe Abschnitt 2.4.4). Für Patientinnen und Patienten, die ehemals oder nie geraucht haben, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese Patientengruppe kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten, die aktiv rauchen, ergibt sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Krankheitsgefühl

Für den Endpunkt Krankheitsgefühl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.4.4). Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Krankheitsgefühl keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zieht der pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, klebriger Speichel sowie Husten

Für die Endpunkte Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, klebriger Speichel sowie Husten zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erhoben. Die Auswertung erfolgte in der vorliegenden Nutzenbewertung als Änderung zu Woche 9 im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser ebenfalls einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt als nicht belegt ansieht, hierfür zieht der pU jedoch die Auswertungen über die Zeit bis zur 1. bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte bzw. um ≥ 10 Punkte heran.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus)****Körperliche Funktion*

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.4.4). Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt körperliche Funktion keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zieht der pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.4.4). Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt kognitive Funktion keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zieht der pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)*Probleme in der Öffentlichkeit zu essen*

Für den Endpunkt Probleme in der Öffentlichkeit zu essen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.4.4). Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Probleme in der Öffentlichkeit zu essen keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zieht der pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Des Weiteren ordnet der pU den gesamten Fragebogen EORTC QLQ-H&N35 der Endpunktkategorie Morbidität zu.

Probleme mit Sozialkontakten sowie verminderte Sexualität

Für die Endpunkte Probleme mit Sozialkontakten sowie verminderte Sexualität zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insofern, als dass dieser für die Endpunkte Probleme mit Sozialkontakten sowie verminderte Sexualität ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen ableitet. Abweichend von der vorliegenden Nutzenbewertung ordnet der pU den gesamten Fragebogen EORTC QLQ-H&N35 der Endpunktkategorie Morbidität zu.

Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird bei den folgenden Endpunkten auf eine jeweilige Beschreibung verzichtet, inwieweit die hier gemachte Aussage zum Zusatznutzens von der Einschätzung des pU abweicht. Dies wird im Folgenden begründet:

Der pU leitet für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen keinen Hinweis auf einen höheren oder geringeren Nutzen ab. Er macht dabei jedoch keine Aussage zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines gegebenenfalls vorhandenen höheren oder geringeren Schadens auf Ebene der einzelnen Endpunkte. Mit Ausnahme der immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zieht der pU zur Ableitung eines Zusatznutzens keine Endpunkte zu spezifischen UEs heran.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs

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

Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Paronychie

Für den Endpunkt Paronychie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials wird bei diesem Endpunkt auf eine Herabstufung der Ergebnissicherheit verzichtet (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- PD-L1-Status (CPS < 20 / CPS ≥ 20)
- PD-L1-Status (TPS < 50 % / TPS ≥ 50 %)
- Region (Nordamerika / Europa / Rest der Welt)
- Raucherstatus (nie / ehemalig / aktiv)
- Krankheitsstatus (metastasierend / rezidivierend)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die ausgewählten spezifische UEs liegen mit Ausnahme der immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) keine Auswertungen zu Subgruppenanalysen vor.

Der pU zieht für keinen Endpunkt die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Tabelle 17 stellt die relevanten Ergebnisse für Subgruppen dar.

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Cetuximab + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^c
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)						
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) ^d						
Erschöpfung						
Geschlecht						
männlich	179	10,6 [5,1; n. b.] 69 (38,5)	190	7,5 [3,6; n. b.] 77 (40,5)	0,93 [0,67; 1,29]	0,658
weiblich	52	2,4 [1,0; n. b.] 24 (46,2)	30	7,9 [5,3; n. b.] 8 (26,7)	2,80 [1,16; 6,75]	0,022
Gesamt					Interaktion:	0,021 ^e
Symptomatik (QLQ-H&N35 Symptomskalen) ^d						
Schmerzen						
Krankheitsstatus						
metastasierend	163	n. e. [9,3; n. b.] 50 (30,7)	143	n. e. 26 (18,2)	1,91 [1,18; 3,08]	0,009
rezidivierend	63	n. e. 6 (9,5)	74	n. e. [9,8; n. b.] 13 (17,6)	0,27 [0,08; 0,95]	0,042
Gesamt					Interaktion:	0,005 ^e
<i>Mundtrockenheit (ergänzend dargestellt)</i>						
<i>Raucherstatus</i>						
<i>nie</i>	44	<i>n. e. [7,9; n. b.]</i> <i>11 (25,0)</i>	56	<i>n. e.</i> <i>12 (21,4)</i>	<i>1,03 [0,43; 2,45]</i>	<i>0,950</i>
<i>ehemalig</i>	137	<i>n. e.</i> <i>17 (12,4)</i>	132	<i>n. e. [7,8; n. b.]</i> <i>32 (24,2)</i>	<i>0,41 [0,22; 0,76]</i>	<i>0,005</i>
<i>aktiv</i>	49	<i>n. e. [3,4; n. b.]</i> <i>17 (34,7)</i>	31	<i>n. e. [5,0; n. b.]</i> <i>8 (25,8)</i>	<i>1,84 [0,79; 4,31]</i>	<i>0,159</i>
<i>Gesamt</i>					<i>Interaktion:</i>	<i>0,014^e</i>

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Cetuximab + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^c
Mundtrockenheit						
Raucherstatus						
nie oder ehemalig ^f	181 ^g	k. A. 28 (15,5) ^g	188 ^g	k. A. 44 (23,4) ^g	0,56 [0,34; 0,93]	0,024
aktiv	49	n. e. [3,4; n. b.] 17 (34,7)	31	n. e. [5,0; n. b.] 8 (25,8)	1,84 [0,79; 4,31]	0,159
Gesamt					Interaktion:	0,018 ^f
Krankheitsgefühl						
Geschlecht						
männlich	178	n. e. 31 (17,4)	190	n. e. 33 (17,4)	0,91 [0,55; 1,50]	0,717
weiblich	52	n. e. [2,4; n. b.] 17 (32,7)	30	n. e. 3 (10,0)	5,35 [1,52; 18,79]	0,009
Gesamt					Interaktion:	0,010 ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) ^h						
Körperliche Funktion						
Alter						
< 65 Jahre	144	n. e. [6,2; n. b.] 49 (34,0)	139	n. e. 30 (21,6)	1,75 [1,10; 2,77]	0,018
≥ 65 Jahre	87	n. e. [4,1; n. b.] 30 (34,5)	81	6,5 [3,9; n. b.] 31 (38,3)	0,72 [0,42; 1,24]	0,234
Gesamt					Interaktion:	0,014 ^e
Kognitive Funktion						
Geschlecht						
männlich	179	n. e. [23,7; n. b.] 44 (24,6)	190	n. e. [10,6; n. b.] 50 (26,3)	0,84 [0,55; 1,27]	0,412
weiblich	52	4,9 [2,1; n. b.] 21 (40,4)	30	n. e. [7,9; n. b.] 5 (16,7)	4,20 [1,39; 12,67]	0,011
Gesamt					Interaktion:	0,008 ^e

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Cetuximab + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^c
EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen) ^d						
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen						
Alter						
< 65 Jahre	144	n. e. [10,0; n. b.] 38 (26,4)	139	n. e. 22 (15,8)	1,78 [1,04; 3,05]	0,036
≥ 65 Jahre	86	n. e. [12,9; n. b.] 17 (19,8)	81	n. e. [7,6; n. b.] 19 (23,5)	0,54 [0,26; 1,12]	0,099
Gesamt					Interaktion:	0,010 ^e
a. Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU						
b. Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status.						
c. Falls nicht anders angegeben: Wald-Test						
d. Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt bei der nächsten Erhebung.						
e. Q-Test						
f. eigene Berechnung: metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für Rauchstatus nie und ehemalig (Modell mit festem Effekt)						
g. eigene Berechnung						
h. Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt bei der nächsten Erhebung.						
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS ≥ 1 %; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

Erschöpfung

Für den Endpunkt Erschöpfung zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Erschöpfung. Für Frauen zeigt sich im Endpunkt Erschöpfung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen)

Schmerzen

Für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Krankheitsstatus zeigt sich für den Endpunkt Schmerzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Krankheitsstatus zeigt sich für den Endpunkt Erschöpfung hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Krankheitsstatus ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Krankheitsstatus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Mundtrockenheit

Für das Symptom Mundtrockenheit ergibt sich eine Effektmodifikation (Interaktionstest: $p = 0,014$) durch das Merkmal Raucherstatus mit den Subgruppen nie, ehemalig und aktiv. In der vorliegenden Datensituation wurden die Subgruppen mit homogenen Effekten (Raucherstatus nie und ehemalig) aufgrund der identischen Studie mit einem Modell mit festem Effekt aggregiert (siehe Abbildung 10 in Abschnitt D.1). Der Interaktionstest zwischen den Subgruppenergebnissen durch das Merkmal Raucherstatus (aggregierte Subgruppe aus nie oder ehemals vs. aktiv) ergibt einen p-Wert von 0,018.

Für Patientinnen und Patienten, die ehemals Raucher waren oder nie geraucht haben, zeigt sich für den Endpunkt Mundtrockenheit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist der Effekt bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom nicht mehr als geringfügig. Für Patientinnen und Patienten, die aktiv rauchen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt Mundtrockenheit. Daraus ergibt sich sowohl für Patientinnen und Patienten, die ehemals Raucher waren oder nie geraucht haben, als auch für aktive Raucherinnen und aktive Raucher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppen nicht belegt.

Klebriger Speichel

Es zeigt sich für den Endpunkt klebriger Speichel eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status erhoben mittels TPS. Dies spiegelt sich allerdings nicht in den Ergebnissen zum 2. untersuchten Merkmal zum PD-L1-Status (CPS < 20 vs. CPS \geq 20) wider, zu dem sich keine Effektmodifikation zeigt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist unklar, ob TPS oder CPS das zu bevorzugende Merkmal ist und inwiefern die jeweiligen Trennwerte der beiden untersuchten Merkmale TPS und CPS miteinander korrelieren. Da die Untersuchungen des PD-L1-Status nach TPS bzw. CPS zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Effektmodifikation führen, wird die für Merkmal TPS beobachtete Effektmodifikation nicht weiter betrachtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum PD-L1-Status nach TPS und CPS sind zur Verdeutlichung in Abschnitt D.2 dargestellt.

Krankheitsgefühl

Für Männer zeigt sich für den Endpunkt Krankheitsgefühl kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Frauen zeigt sich im Endpunkt Krankheitsgefühl ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)*Körperliche Funktion*

Für Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre zeigt sich für den Endpunkt körperliche Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für 65-Jährige oder ältere Patientinnen und Patienten zeigt sich für den Endpunkt körperliche Funktion kein statistisch signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für 65-Jährige oder ältere Patientinnen und Patienten gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Kognitive Funktion

Für Männer zeigt sich für den Endpunkt kognitive Funktion kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Frauen zeigt sich für den Endpunkt kognitive Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie. Für Männer gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-H&N35 Funktionsskalen)

Probleme in der Öffentlichkeit zu essen

Für Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre zeigt sich für den Endpunkt Probleme in der Öffentlichkeit zu essen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für 65-Jährige oder ältere Patientinnen und Patienten zeigt sich für den Endpunkt Probleme in der Öffentlichkeit zu essen kein statistisch signifikanter Unterschied. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für 65-Jährige oder ältere Patientinnen und Patienten gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status erhoben mittels TPS. Dies spiegelt sich allerdings nicht in den Ergebnissen zum 2. untersuchten Merkmal zum PD-L1-Status (CPS < 20 vs. CPS ≥ 20) wider, zu dem sich keine Effektmodifikation zeigt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist unklar, ob TPS oder CPS das zu bevorzugende Merkmal ist und inwiefern die jeweiligen Trennwerte miteinander korrelieren. Da die Untersuchungen des PD-L1-Status nach TPS bzw. CPS zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Effektmodifikation führen, wird die für Merkmal TPS beobachtete Effektmodifikation nicht weiter betrachtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum PD-L1-Status nach TPS und CPS sind zur Verdeutlichung in Abschnitt D.2 dargestellt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Erschöpfung

In dem Dossier liegen keine Informationen zur Zuordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) vor. Daher wird der Endpunkt Erschöpfung der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU nimmt für diese Endpunkte keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vor.

EORTC QLQ-H&N35 (Symptomskalen): Mundtrockenheit, Schmerzen sowie Krankheitsgefühl

In dem Dossier liegen keine Informationen vor, die eine Zuordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Mundtrockenheit, Schmerzen sowie Krankheitsgefühl des EORTC QLQ-H&N35 (Symptomskalen) zulassen. Daher werden diese Endpunkte jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU nimmt für diese Endpunkte keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vor.

Weitere spezifische UEs

Für das spezifische UE Paronychie liegen keine Informationen vor, die Rückschlüsse auf den Anteil an SUEs oder an schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in diesem Endpunkt zulassen. Daher wird der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs zugeordnet.

In die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3), Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) gehen per Definition ausschließlich schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein. Aus diesem Grund werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere UEs zugeordnet.

Der pU nimmt keine Zuordnung der genannten Endpunkte zu einer Endpunktkategorie vor.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 13,6 vs. 10,4 HR: 0,65 [0,53; 0,80]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Erschöpfung Geschlecht männlich	Median: 10,6 vs. 7,5 HR: 0,93 [0,67; 1,29]; p = 0,658	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
weiblich	Median: 2,4 vs. 7,9 HR: 2,80 [1,16; 6,75]; HR ^d : 0,36 [0,15; 0,86]; p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,18 [0,83; 1,70]; p = 0,359	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,36 [0,92; 2,02]; p = 0,125	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,55 [1,00; 2,40]; p = 0,051	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,65 [1,03; 2,65]; HR ^d : 0,61 [0,38; 0,97]; p = 0,036	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Appetitverlust	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,11 [0,77; 1,60]; p = 0,564	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,21 [0,82; 1,77]; p = 0,340	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,66 [0,40; 1,12]; p = 0,125	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35)		
Schmerzen		
Krankheitsstatus metastasierend	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,91 [1,18; 3,08]; HR ^d : 0,52 [0,32; 0,85]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
rezidivierend	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,27 [0,08; 0,95]; p = 0,042	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Schluckprobleme	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,94 [0,61; 1,45]; p = 0,791	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlsstörungen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,14 [0,81; 1,61]; p = 0,455	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sprachprobleme	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,63; 1,34]; p = 0,663	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zahlprobleme	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,83 [0,51; 1,34]; p = 0,444	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Probleme beim Mundöffnen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,51; 1,26]; p = 0,337	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundtrockenheit		
Raucherstatus nie oder ehemalig	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,56 [0,34; 0,93] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
aktiv	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,84 [0,79; 4,31]; p = 0,159	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
klebriger Speichel	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,10 [0,73; 1,65]; p = 0,659	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,91 [0,59; 1,42]; p = 0,685	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Krankheitsgefühl Geschlecht männlich	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,91 [0,55; 1,50]; p = 0,717	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
weiblich	Median: n. e. vs. n. e. HR: 5,35 [1,52; 18,79]; HR ^d : 0,19 [0,05; 0,66]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW (Woche 9): 72,9 vs. 72,9 MD: 0,20 [-3,30; 3,70]; p = 0,910	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus	Median: n. e. vs. 13,4 HR: 1,31 [0,89; 1,93]; p = 0,168	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion Alter < 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,75 [1,10; 2,77]; HR ^d : 0,57 [0,36; 0,91]; p = 0,018	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	Median: n. e. vs. 6,5 HR: 0,72 [0,42; 1,24]; p = 0,234	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,66; 1,26]; p = 0,590	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,03 [0,63; 1,66]; p = 0,913	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
kognitive Funktion Geschlecht männlich	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,55; 1,27]; p = 0,412	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
weiblich	Median: 4,9 vs. n. e. HR: 4,20 [1,39; 12,67]; HR ^d : 0,24 [0,08; 0,72]; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Nutzen, Ausmaß: erheblich
soziale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,77 [0,55; 1,09]; p = 0,141	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-H&N35 Funktionsskalen		
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen Alter < 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,78 [1,04; 3,05]; HR ^d : 0,56 [0,33; 0,96]; p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,54 [0,26; 1,12]; p = 0,099	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Probleme mit Sozialkontakten	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,82 [0,54; 1,23]; p = 0,334	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
verminderte Sexualität	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,86 [0,61; 1,22]; p = 0,404	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: 3,1 vs. 10,6 HR: 1,39 [1,09; 1,77]; HR ^d : 0,72 [0,56; 0,92]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: 1,1 vs. 0,9 HR: 1,03 [0,85; 1,26]; p = 0,744	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. 39,3 HR: 1,24 [0,90; 1,71]; p = 0,196	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,20 [0,52; 2,78]; p = 0,671	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,23; 0,86]; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Paronychie	Ereignisanteil: 0 % vs. 12,2 % RR: 0,02 [0,00; 0,28]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,26 [0,11; 0,61]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Ereignisanteil: 24,1 % vs. 14,7 % RR: 1,64 [1,12; 2,39] RR ^d : 0,61 [0,42; 0,89]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ereignisanteil: 8,4 % vs. 3,7 % RR: 2,30 [1,07; 4,94]; RR ^d : 0,43 [0,20; 0,93]; p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Schleimhaut- entzündung (CTCAE- Grad ≥ 3)	Ereignisanteil: 10,5 % vs. 5,3 % RR: 1,99 [1,04; 3,79]; RR ^d : 0,50 [0,26; 0,96]; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,91 [1,08; 3,38]; HR ^d : 0,52 [0,30; 0,93]; p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
<p>a. Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. f. Die Ergebnissicherheit wird als hoch angesehen, da die Beobachtung eines derart großen Effekts nicht allein aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten und potenziell informativer Abbruchgründe erklärbar ist.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie^a im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie^a

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich 	
	<p>Morbidität</p> <p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Erschöpfung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Für Patientinnen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35) – Schmerzen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Krankheitsstatus: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35) – Krankheitsgefühl: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Für Patientinnen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
	<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala) – körperliche Funktion und EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskala) – Probleme in der Öffentlichkeit zu essen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Jeweils: Für Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala) – kognitive Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Für Patientinnen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: erheblich
<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß erheblich <p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paronychie: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), jeweils mit Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3) ▫ Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) ▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3)
<p>a. Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UEs: unerwünschte Ereignisse</p>	

In der Gesamtschau zeigen sich – teilweise nur für Subgruppen – mehrere positive wie negative Effekte, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt bzw. Hinweis und mit unterschiedlichem Ausmaß.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

In der Endpunktkategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigt sich für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. erheblich. Hierbei ist zu beachten, dass es zwischen den beiden Endpunkten relevante Überlappungen hinsichtlich der eingehenden Ereignisse gibt. Ein weiterer positiver Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Den positiven Effekten stehen in der Gesamtrate der SUEs und in mehreren schweren spezifischen UEs Anhaltspunkte für negative Effekte gegenüber, jeweils mit dem Ausmaß gering oder beträchtlich. Weiterhin ist zu beachten, dass für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sich für verschiedenen Subgruppen ausschließlich negative Effekte zeigen, jeweils mit dem Ausmaß gering bis erheblich. Dies führt in der Gesamtbetrachtung zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit PD-L1-exprimierendem (CPS ≥ 1) metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Pembrolizumab + Chemotherapie^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) ^c	Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU <i>oder</i> Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) <i>oder</i> Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^d
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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 Patientinnen und Patienten, deren Krankheitsprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss einer vorherigen kurativ intendierten Therapie auftrat, für eine platinhaltige Therapie infrage kommen [3].</p> <p>d. In die Studie KEYNOTE 048 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS \geq 2 übertragen werden können. Des Weiteren waren nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen eine vorherige systemische Therapie mit kurativer Intention bei Studienbeginn seit \geq 6 Monaten abgeschlossen war und bei denen eine Progression erst \geq 6 Monate nach Beendigung einer kurativ intendierten Therapie aufgetreten war.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, De Castro G Jr 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(10212): 1915-1928.

Merck Sharp & Dohme. A study of pembrolizumab (MK-3475) for first line treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.11.2019 [Zugriff: 06.01.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358031>.

Merck Sharp & Dohme. A phase 3 clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) in first line treatment of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.01.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003698-41.

Merck Sharp & Dohme. A phase 3 clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) in first line treatment of recurrent/mestastatic head and neck squamous cell carcinoma; study KEYNOTE 048; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.

Merck Sharp & Dohme Peru. A phase 3 clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) in first line treatment of recurrent/metastatic head andneck squamous cell carcinoma [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. [Zugriff: 06.01.2020]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=016-15>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU wählt Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU (dies entspricht Cetuximab + Chemotherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Mit der Wahl von Cetuximab + Chemotherapie folgt der pU der Festlegung des G-BA.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1).

Die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind adäquat.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Geprüft wurde die Studienliste des pU, die bibliografische Recherche, die Suche in Studienregistern sowie die Studienselektion. Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit. Insgesamt ist die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde neben der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 048 keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst die Studie KEYNOTE 048.

Die Studie KEYNOTE 048 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie geeignet und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Beschreibung des pU zu Studiendesign und Studienpopulation der von ihm eingeschlossenen Studie KEYNOTE 048 ist weitgehend nachvollziehbar. Angaben zum Vorliegen von Hirnmetastasen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzt. Es fehlen detaillierte Übersichten zu den Kombinationen sowie zu der Reihenfolge der in den beiden Behandlungsarmen eingesetzten Folgebehandlungen (siehe Abschnitt 2.3.2). Eine Beschreibung der Studie befindet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Vorgehen des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation wird in Abschnitt 2.3.2 beschrieben. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 048 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der

zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab + Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 B, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist sachgerecht.

Der endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials, welches der pU als niedrig ansieht, wird zugestimmt. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller in die Nutzenbewertung einbezogener Endpunkte wird – abweichend vom pU – jeweils als hoch eingeschätzt und im Folgenden erläutert.

Für das Ergebnis des Endpunkts Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial – entgegen der Einschätzung des pU – als hoch angesehen. Grund hierfür ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsstandards in den verschiedenen Ländern der internationalen Studie im Vergleichsarm möglicherweise nicht alle Patientinnen und Patienten Zugang zu PD-L1-Therapien (als erste Folgetherapie) hatten (siehe Abschnitt 2.3.2). Damit ist der Vergleich der Behandlungsarme potenziell zugunsten des Pembrolizumab + Chemotherapiearms verzerrt.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils erhoben über EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als hoch. Der pU begründet dies durch die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie potenziell informativer Zensierung. Die geplante Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug für alle Fragebogen 30 Tage. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Gründe für einen Therapieabbruch (maßgeblich durch die Krankheitsprogression [radiologisch und klinisch] 59,1 % im Interventionsarm und 66,8 % im Vergleichsarm) gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Therapieabbruchgrund und dem jeweiligen Endpunkt liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen durch hohe Anteile an Therapieabbrechern vor.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) auf Grundlage von Ereigniszeitanalysen mit einer MID von 10 beziehungsweise 7 Punkten

Verschlechterung gegenüber Studienbeginn. Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Mittelwertdifferenz zu Woche 9 herangezogen. Die Ergebnisse weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten nicht in die Analyse eingeht (> 10 %) und eine fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vorliegt.

Abweichend vom pU werden die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Für alle anderen Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkung beruht das hohe Verzerrungspotenzial (wie bereits bei den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erwähnt) darauf, dass die geplante Nachbeobachtung nach Behandlungsende bei UEs 30 Tage und bei SUEs sowie allen immunvermittelten UEs bis zu 90 Tage betrug. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Gründe für einen Therapieabbruch gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Therapieabbruchgrund und dem jeweiligen Endpunkt liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen durch hohe Anteile an Therapieabbrechern vor. Weiterhin gilt für die Ergebnisse von nicht schweren beziehungsweise nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (enthalten in spezifischen UEs), dass eine fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vorliegt.

Zusätzlich werden in der Nutzenbewertung die spezifischen UEs zu den PTs Paronychie, Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Stomatitis (CTCAE-Grad ≥ 3) und Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) herangezogen. Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und ebenfalls als hoch eingestuft. Grund hierfür sind – wie oben beschrieben – die möglicherweise hohen Anteile an Patientinnen und Patienten, welche wegen des Therapieabbruchs nicht vollständig beobachtet wurden. Weiterhin beträgt das Verhältnis der Beobachtungsdauern zwischen Kontroll- und Interventionsarm 86 %, was zusätzlich zu einem hohen Verzerrungspotenzial der PTs führt, da hier keine Überlebenszeitanalysen vorliegen.

Aufgrund der Größe des Effektes bei dem Nebenwirkungsendpunkt Paronychie wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer Herabstufung der Ergebnissicherheit abgesehen.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die Auswertung führt der pU mittels Cox-Regression mit je nach Endpunktkategorie unterschiedlichen Stratifizierungen durch. Als Teststatistik verwendet er den Wald-Test. Im Endpunkt Gesamtüberleben verwendet der pU zur Stratifizierung die Kovariaten ECOG-PS (0 vs. 1), HPV-Status (positiv vs. negativ) sowie PD-L1 TPS-Status (< 50 % vs. \geq 50 %). Weiterhin gibt der pU an, dass bei einer Anzahl von weniger als 5 Ereignissen in einem Stratum die Stratifizierungsfaktoren der oben genannten Reihenfolge nach aufgehoben werden bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum \geq 5 beträgt. Für Analysen innerhalb der Endpunktkategorie Nebenwirkungen verwendet der pU eine unstratifizierte Cox-Regression. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Auch für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, legt der pU Ereigniszeitanalysen vor. Abweichend vom pU werden eigene Berechnungen zur Mittelwertdifferenz zu 9 Wochen durchgeführt. Dabei wird ein asymptotisches Verfahren zur Berechnung des Effektes und den dazugehörigen Konfidenzintervallen genutzt, die Testung beruht auf dem t-Test.

Für die spezifischen UEs liegen bei den PTs lediglich Angaben zu deren Inzidenzen vor. Darum wurden für diese selbst berechnete relative Risiken zur Bewertung herangezogen.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, verzichtet der pU folgerichtig auf die Beschreibung einer Methodik zur Durchführung von Metaanalysen.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung aus den im Folgenden erläuterten Gründen nicht relevant:

Um einer möglichen Unsicherheit durch einen Therapiewechsel vom Vergleichsarm zu einer anti-PD-1/PD-L1-Therapie zu begegnen, präsentiert der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben 2 verschiedene Sensitivitätsanalysen, in denen er für Patientinnen und Patienten adjustiert, die nach einer Behandlung mit Cetuximab + Chemotherapie im Laufe der weiteren Behandlung einen Immun-Checkpoint-Inhibitor erhielten. Der pU geht davon aus, dass ein solcher Therapiewechsel im Vergleichsarm zu einer Überschätzung des Therapieeffekts von Cetuximab + Chemotherapie und somit zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Pembrolizumab + Chemotherapie führen könne.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird – gemäß aktueller Empfehlungen aus Leitlinien – im Falle einer Progression eine Folgetherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren empfohlen [11,12]. Die Gabe eines Immun-Checkpoint-Inhibitors entspricht folglich der aktuellen

Versorgungspraxis (siehe auch Abschnitt 2.3.2). Diese Versorgungspraxis ist jedoch in den vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen nicht abgebildet. Die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen werden aus den genannten Gründen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet und daher nicht weiter kommentiert.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE 048 ausgewertet als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache. Der Endpunkt wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- PFS, objektive Ansprechrates sowie Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens: vom pU ergänzend dargestellt, für die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen

Ergänzend zum Endpunkt Gesamtüberleben stellt der pU die Endpunkte PFS, objektive Ansprechrates sowie Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens dar. Die Auswertung der 4 ergänzend dargestellten Endpunkte erfolgte anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) allein anhand von bildgebenden Verfahren durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Komitee und nicht durch eine von den Patientinnen und Patienten spürbare Symptomatik. Eine Begründung für die Patientenrelevanz oder eine Surrogatvalidierung für die genannten Endpunkte legt der pU nicht vor.

Morbidität

- Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: nicht eingeschlossen

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod war definiert als der Zeitraum von Randomisierung bis zur ersten onkologischen Folgetherapie oder Tod, je nachdem was zuerst eintrat. Die Patientenrelevanz begründet der pU damit, dass bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung darstellen, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Aufgrund des aggressiv progredienten Charakters der Erkrankung stelle schon das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Darüber hinaus stelle das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie für die Patientinnen und Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar. Damit sei der Endpunkt in hohem Maße patientenrelevant. Zusätzlich spiele eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome hier oft schwerwiegende Folgen mit sich ziehen. Ergänzend stellt der pU zusätzlich die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (ohne Berücksichtigung von Todesfällen) dar.

Es stehen geeignete Instrumente zur Verfügung, um körperliche und psychosoziale Belastungen mittels patientenrelevanter Endpunkte direkt zu erheben. In der Studie KEYNOTE 048 wurden solche geeigneten patientenrelevanten Endpunkte in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Es wäre jedoch insgesamt sinnvoll gewesen, diese Endpunkte länger als nur 30 Tage über das Ende der Studienbehandlung hinaus zu untersuchen. Die in den Endpunkt ebenfalls eingehende Mortalität wird in der vorliegenden Nutzenbewertung mit dem Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Zusätzlich zu den genannten Aspekten ist anzumerken, dass der Zeitpunkt bis zur Folgetherapie maßgeblich durch den Zeitpunkt des Abbruchs der Studienbehandlung beeinflusst ist.

Die meisten Patientinnen und Patienten haben in der Studie KEYNOTE 048 die Behandlung aufgrund von radiologischer Krankheitsprogression (d. h. nicht wegen symptomatischer Progression) und UEs abgebrochen. Wie bereits für das PFS beschrieben, basiert die Erhebung der Progression auf bildgebenden Verfahren und wird daher als nicht patientenrelevant betrachtet. Der Abbruch wegen UEs wird im Rahmen der Nebenwirkungen als separater Endpunkt erfasst.

- Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen): eingeschlossen

Die Krankheitssymptomatik wurde in KEYNOTE 048 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des spezifisch für Kopf-Hals-Tumoren entwickelten Ergänzungsfragebogens EORTC QLQ-H&N35 (siehe unten) erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt mittels 30 Fragen sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö), einer Skala globaler Gesundheitsstatus sowie einer Skala finanzielle Schwierigkeiten.

Die einzelnen Items werden für die Symptomskalen jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Zur Auswertung werden die Ergebnisse in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer transformierten Skala bedeuten bei den Symptomskalen eine schlechtere Symptomatik [16]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Zur Validierung des EORTC QLQ-C30 verweist der pU auf verschiedene Publikationen, unter anderem auf die Publikation Aaronson 1993 [17]. Er ordnet die Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, sowie Diarrhö der Morbidität zu und stellt ergänzend die Skala finanzielle Schwierigkeiten dar, die er allerdings nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Der pU bezeichnet eine Veränderung des Werts auf einer Skala um ≥ 10 Punkte als klinisch relevant [18] und legt für die Bewertung des Zusatznutzens Analysen für die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Eine bestätigte Verschlechterung ist dabei als eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte definiert, die an 2 aufeinanderfolgenden Erhebungen erfasst wird.

Die vom pU ergänzend dargestellte Skala finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht relevant erachtet und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein. Die Skalen zum globalen Gesundheitsstatus, zur körperlichen Funktion, Rollenfunktion, emotionalen Funktion, kognitiven Funktion und sozialen Funktion werden in der vorliegenden Nutzenbewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet (siehe unten). Die Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) werden in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU der Morbidität zugeordnet und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

In der vorliegenden Datensituation werden die vom pU vorgelegten Analysen über die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Ergebnisse als interpretierbar erachtet und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen): eingeschlossen

Der EORTC QLQ-H&N35 ist ein Ergänzungsfragebogen zum EORTC QLQ-C30, der mittels 35 Fragen sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch die spezifische Symptomatik bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erhebt [16]. Der EORTC QLQ-H&N35 umfasst verschiedene Multi-Item-Skalen: Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen (beinhaltet Geruchs- und Geschmacksstörungen), Sprachprobleme, Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität. Des Weiteren beinhaltet der Fragebogen weitere Skalen von Einzel-Items: Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsverlust und Gewichtszunahme. Die meisten Beschwerden werden jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Eine Ausnahme stellen die Items Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsverlust sowie Gewichtszunahme dar, welche mittels Ja-nein-Abfrage erfasst werden. Zur Auswertung werden alle Skalen in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer transformierten Skala bedeuten eine schlechtere Symptomatik. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Der pU benennt die Veränderung eines Werts um ≥ 10 Punkte als klinisch relevant [18]. Das gesamte Instrument ordnet der pU der Morbidität zu. Er legt Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Eine bestätigte Verschlechterung ist dabei als eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte definiert, die an 2 aufeinanderfolgenden Erhebungen erfasst wird.

Die Symptomskalen Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen (Geruchs- und Geschmacksstörungen), Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten und Krankheitsgefühl werden in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.

Die Skalen Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität werden in der vorliegenden Nutzenbewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet (siehe unten).

Die mittels Ja-nein-Abfrage erfassten Skalen Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Ernährungs sondeneinsatz, Gewichtsverlust und Gewichtszunahme werden nicht eingeschlossen: Die Beeinträchtigungen durch Schmerzen und Ernährung sind bereits durch die übrigen Items erfasst. Darüber hinaus hat aufgrund der vorliegenden Ja-nein-Abfrage eine Auswertung als Responderanalyse mit einer bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für diese Items eine fragliche Aussagekraft.

Die vom pU vorgelegten Analysen über die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte werden in der vorliegenden Datensituation als relevant erachtet und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe auch im Textabschnitt oben zu Morbidität im Kommentar zur Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30).

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Auf der EQ-5D VAS können Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 bis 100 einstufen. Dabei steht 0 für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand.

Der pU schließt die EQ-5D VAS als validen Endpunkt in onkologischen Indikationen ein [19]. Er legt Auswertungen über die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung und ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte vor. Eine bestätigte Verschlechterung ist dabei als eine Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte definiert, die an 2 aufeinanderfolgenden Erhebungen erfasst wird.

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.

Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Aus der vom pU ergänzend dargestellten deskriptiven Übersicht des EQ-5D VAS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn berechnet. Aufgrund der schnell sinkenden Rücklaufquoten (siehe Modul 4 B Abschnitt 4.3.1.3.1) sind die Ergebnisse bis Woche 9 verwertbar. Daher werden für die hier vorliegende Nutzenbewertung die Mittelwertdifferenzen

zu Woche 9 gegenüber Studienbeginn dargestellt, jedoch sind auf dieser Basis keine Aussagen über langfristige Effekte möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus: eingeschlossen

Die Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 048 mittels verschiedener Funktionsskalen und der Skala globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie den Funktionsskalen des spezifisch für Kopf-Hals-Tumoren entwickelten Ergänzungsfragebogens EORTC QLQ-H&N35 (siehe unten) erhoben.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beinhaltet der EORTC QLQ-C30 die Skalen zum globalen Gesundheitsstatus, zur körperlichen Funktion, Rollenfunktion, emotionalen Funktion, kognitiven Funktion und sozialen Funktion. (Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet, siehe oben.) Die einzelnen Items der Funktionsskalen werden jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet, die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus von 1 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“). Zur Auswertung werden die Ergebnisse in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer transformierten Skala bedeuten eine bessere Funktion bzw. höhere Lebensqualität [16].

Der pU ordnet die genannten Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Er legt Auswertungen für Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Eine bestätigte Verschlechterung ist dabei als eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte definiert, die an 2 aufeinanderfolgenden Erhebungen erfasst wird.

Die Zuordnung der Skala zum globalen Gesundheitsstatus sowie der Funktionsskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist adäquat.

Die vom pU vorgelegten Analysen über die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte werden in der vorliegenden Datensituation als relevant erachtet und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe auch im Textabschnitt oben zu Morbidität im Kommentar zur Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30).

- EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Der Fragebogen EORTC QLQ-H&N35 beinhaltet verschiedene Skalen zur Krankheits-symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe oben). Die einzelnen Items werden jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet oder mittels einer Ja-nein-Abfrage erhoben. Zur Auswertung werden die Werte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Für alle Skalen des EORTC QLQ-H&N35 bedeuten höhere Werte auf der transformierten Skala stärkere Beschwerden [16]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Der pU ordnet sämtliche Skalen des Fragebogens EORTC QLQ-H&N35 der Morbidität zu. Er legt Auswertungen für Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Eine bestätigte Verschlechterung ist dabei als eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte definiert, die an 2 aufeinanderfolgenden Erhebungen erfasst wird.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Skalen Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Die vom pU vorgelegten Analysen über die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte werden in der vorliegenden Datensituation als relevant erachtet und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe auch im Textabschnitt oben zu Morbidität im Kommentar zur Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30).

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU präsentiert für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs Analysen für die Zeit bis zum Ereignis. Dieses Vorgehen ist adäquat.

Die PTs Progression einer Neubildung, Progression einer bösartigen Neubildung sowie Progression einer Erkrankung schließt der pU bei den Auswertungen zu den Gesamtraten von UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- *immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)*
- immunvermittelte SUEs
- immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Paronychie (PT, UEs)

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Stomatitis (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Zur Auswertung immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) legt der pU Auswertungen über die Zeit bis zum Ereignis vor. In der Studie KEYNOTE 048 waren immunvermittelte UEs anhand einer prädefinierten Liste von PTs definiert. Diese PTs wurden unterschiedlichen übergeordneten Kategorien von immunvermittelten Nebenwirkungen zugeordnet, wie z. B. Kolitis oder Pneumonitis. Diese Liste der PTs wird regelmäßig angepasst und wurde auch im Verlauf der Studie KEYNOTE 048 aktualisiert. Die Operationalisierung wird grundsätzlich als hinreichend gesehen, um das Konzept immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zu erfassen. In der vorliegenden Datenkonstellation ergeben sich jedoch folgende Einschränkungen:

In die Erfassung schwerer immunvermittelter UEs geht in dem vorliegendem Vergleich aus dem Vergleichsarm ein maßgeblicher Anteil an Ereignissen ein, die auf Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (vom CTCAE-Grad ≥ 3) zurückgehen und bekannte Nebenwirkungen von Cetuximab darstellen, da Cetuximab ein Inhibitor gegen den in Haut und Nägeln exprimierten epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) ist [22]. Es ist daher möglich, dass in der vorliegenden Datenkonstellation potenziell vorhandene negative Effekte von Pembrolizumab bei den immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) durch (die vermutlich von Cetuximab bedingten) Ereignisse in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes überdeckt werden.

Bei der Bewertung der Ergebnisse für immunvermittelte UEs wird aus dem Dossier ersichtlich, dass aufgrund der PT-spezifischen CTCAE-Definition für Grad 1 des entsprechenden UE [23] für einige PTs nicht patientenrelevante Ereignisse in die Auswertung zur Gesamtrate immunvermittelter UEs eingehen (siehe Anhang E, Tabelle 30). Der Endpunkt immunvermittelte UEs wird deshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU werden für immunvermittelte SUEs sowie für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) die Auswertungen für die Zeit bis zum Ereignis herangezogen.

Für die ausgewählten spezifischen UEs, die im Rahmen von SOC erfasst werden, legt der pU Auswertungen über die Zeit bis zum Ereignis vor. Für PTs legt der pU Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis vor. Da die medianen Beobachtungsdauern für UEs im Pembrolizumab-Arm und im Cetuximab + Chemotherapiearm hinreichend

vergleichbar waren, beruht die Auswahl spezifischer UEs für PTs auf den Inzidenzen (eigene Berechnungen des relativen Risikos [RR]), wenngleich auch für PTs Auswertungen über die Zeit bis zum Ereignis wünschenswert gewesen wären.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 B in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik des pU ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 B verschiedene potenzielle Effektmodifikatoren (siehe Modul 4 B Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2), die in der Studie KEYNOTE 048 für die Endpunkte PFS, objektive Ansprechrates sowie Gesamtüberleben präspezifiziert waren. Von den vom pU untersuchten potenziellen Effektmodifikatoren werden die Folgenden in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- PD-L1-Status (CPS < 20 / CPS ≥ 20)
- PD-L1-Status (TPS < 50 % / TPS ≥ 50 %)
- Region (Nordamerika / Europa / Rest der Welt)
- Raucherstatus (nie / ehemalig / aktiv)
- Krankheitsstatus (metastasierend / rezidivierend)

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise nimmt der pU auf Grundlage der direkt vergleichenden Studie KEYNOTE 048 vor.

Der pU gibt die Evidenzstufe der Studie KEYNOTE 048 mit Ib an. Er schätzt das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig ein und benennt für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und Nebenwirkungen ein niedriges Verzerrungspotenzial mit einer hohen Ergebnissicherheit. Für die weiteren Endpunkte zu Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität geht der pU aufgrund des offenen Studiendesigns und der potenziell informativen Zensierung von einer geringen Ergebnissicherheit aus.

Insgesamt leitet der pU auf Basis der Studie KEYNOTE 048 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ab.

Die Studie KEYNOTE 048 ist in Abschnitt 2.3.2 beschrieben. Auf die eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte und das endpunktübergreifende sowie das zum Teil abweichend vom pU bewertete endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird in den Abschnitten 2.4, 2.7.4.2 und 2.7.4.3.2 eingegangen.

Der Einschätzung des pU zur Aussagewahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Basis der Studie KEYNOTE 048 wird nicht zugestimmt. Auf Basis der verfügbaren Daten zur Studie KEYNOTE 048 können für den Endpunkt Paronychie maximal ein Hinweis und für alle weiteren Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4). Die Gesamtschau zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens wird in Abschnitt 2.5 thematisiert.

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU sieht im Gesamtüberleben eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und leitet daraus einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Laut pU zeigt sich für die Krankheitssymptomatik in der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 ein signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab + Chemotherapie und in allen weiteren Skalen sowie im Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher sieht der pU für Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 sieht der pU es als positiv an, dass keine Verschlechterung gegenüber der Therapie mit Cetuximab + Chemotherapie gezeigt wurde. Einen Zusatznutzen sieht er für die Endpunktkategorie als nicht belegt an.

In den Nebenwirkungen wiegen sich laut pU die Vorteile und Nachteile auf, sodass er in dieser Endpunktkategorie keinen Hinweis auf einen höheren oder geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Cetuximab + Chemotherapie ableitet.

Basierend auf den Ergebnissen zu Gesamtüberleben, verbunden mit Symptomatik und den Ergebnissen zur Verträglichkeit beansprucht der pU in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Cetuximab + Chemotherapie.

Der Einschätzung des pU wird nicht zugestimmt. Die vom pU angeführten Ergebnisse basieren auf abweichenden Einschätzungen bezüglich des Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.4.2) und beziehen darüber hinaus Auswertungen mit ein, die in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Berücksichtigung finden (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Eine detaillierte Bewertung zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie erfolgt in Abschnitt 2.5.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie herangezogen.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [4]. Pembrolizumab ist 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.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten mit metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden HNSCC, da diese nach wie vor eine schlechte Prognose aufweisen. Therapien sollen lebensverlängernd und gut verträglich sein und sich positiv auf die Lebensqualität und Symptomlast auswirken. Nach Aussage des pU wird dieser therapeutische Bedarf von Pembrolizumab gedeckt. Außerdem sei es von Vorteil, das Therapieansprechen und die Wirksamkeit vor Beginn der Therapie über den prädiktiven Biomarker (PD-L1-Expression) abschätzen zu können.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten.

1) Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Der pU zieht zunächst Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) der Jahre 2005 bis 2014 heran, die sich auf Kopf-Hals-Tumore beziehen [24]. Einbezogen wurden bei der Inzidenz die Codes C00 bis C14 und C30 bis C32 gemäß der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Unter der Annahme einer konstanten Inzidenzrate bei den Männern und einer leicht steigenden Inzidenzrate bei den Frauen (lineare Regression) berechnet der pU geschlechtsspezifische Inzidenzraten unter anderem für das Jahr 2019. Diese überträgt der pU mit Bezug auf das Berechnungsmodell G1-L1-W1 des Statistischen Bundesamtes [25] auf die vorausberechnete Einwohnerzahl Deutschlands für das Jahr 2019. Hierdurch bestimmt der pU die Inzidenz für das Jahr 2019 auf 18 426 Patientinnen und Patienten.

2) Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

Im Folgenden überträgt der pU mehrere Anteilswerte auf die zuvor ermittelte Inzidenz. Er geht zunächst von einem Anteil von 84,1 % bis 91,1 % Plattenepithelkarzinome an allen Kopf-Hals-Tumoren aus. Diese Spanne basiert auf den Daten der 7 Krebsregister Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Hessen, Nordrhein-Westfalen, Hamburg, Saarland und Rheinland-Pfalz [26-33] zur Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen bei Larynxkarzinomen (ICD-10-Code C32) sowie Karzinomen im Bereich der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10-Code C00 bis C14).

3) Patientinnen und Patienten mit metastasierendem oder rezidivierendem HNSCC

Der pU trifft die Annahme, dass eine Progression in der Regel in Form eines Rezidivs oder einer Metastasierung auftritt. Laut pU trifft dies bei 33,5 % der Patientinnen und Patienten mit HNSCC zu. Diesen Anteil gewinnt der pU aus einer Publikation zu Daten des Tumorregisters München (TRM, [34]), in der von 9989 ausgewerteten Patientinnen und Patienten mit Hals-Nasen-Ohren-Tumoren aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2016 bei 3351 (davon 1494 mit Lokalrezidiv, 568 mit Lymphknotenrezidiv, 1418 mit Metastase und 939 nicht spezifiziert, Doppelnennung möglich) ein Hinweis auf ein Progressionsereignis im Krankheitsverlauf vorliegt. Nicht berücksichtigt sind hierbei Patientinnen und Patienten, bei denen die Progression dem Register erst mit der Todesbescheinigung bekannt wurde. Als progredient wurden alle Patientinnen und Patienten betrachtet, die ein Lokalrezidiv, ein Halslymphknotenrezidiv, eine Fernmetastasierung oder eine unspezifische Progression erleiden. Das TRM weist darauf hin, dass in dieser Gesamtzahl an progredienten Patientinnen und Patienten auch solche mit einem primären M1-Befund (Fernmetastasen bei Diagnose) mit einer Anzahl von 381 Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden.

Zum Anteilswert von 33,5 % addiert der pU einen Anteil von 15,0 % für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression ausschließlich in der Todesbescheinigung dokumentiert wurde. Diesen Anteilswert gewinnt der pU ebenfalls aus dem TRM [34]. Bei 1495 Patientinnen und Patienten wurde dem TRM die Krankheitsprogression erst in der Todesbescheinigung bekannt.

4) Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem rezidivierendem HNSCC

In Ermangelung von Daten zur Nichtresezierbarkeit eines Rezidivs bei Patientinnen und Patienten mit HNSCC macht der pU keine Einschränkung in diesem Schritt.

5) Patientinnen und Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem HNSCC, die eine Erstlinientherapie erhalten

Für die Untergrenze zieht der pU zunächst eine Befragung von 256 Ärztinnen und Ärzten aus Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien (Merlano et al. [35]) heran. Diese hat zwischen Oktober und Dezember 2009 stattgefunden und bezieht sich auf Daten von 845 Patientinnen und Patienten mit metastasierendem oder rezidivierendem Kopf-Hals-Karzinom. Der pU

entnimmt der Quelle einen Anteil von 88 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie.

6) Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (CPS \geq 1)

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (CPS \geq 1) entnimmt der pU der Zulassungsstudie von Pembrolizumab (KEYNOTE 048, [36]). Es ergeben sich 85,5 % der Patientinnen und Patienten.

7) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,6 % [37,38] ergeben sich somit insgesamt 4951 bis 5366 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Einige der verwendeten Quellen führen zur Unsicherheit. Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt.

Zu 3) Die Addition des Anteils von 15,0 % für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression ausschließlich in der Todesbescheinigung dokumentiert wurde, ergeben eine Obergrenze in diesem Schritt. Diese ist jedoch mit Unsicherheit behaftet da unklar ist, inwiefern diese Patientinnen und Patienten vor ihrem Tod überhaupt noch eine Therapie hätten erhalten können.

Zu 4) Dadurch, dass der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem resezierbaren rezidivierenden HNSCC nicht berücksichtigt, ergibt sich eine Überschätzung in diesem Schritt.

Zu 5) Der vom pU angegebene Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie für das metastasierende oder nicht resezierbare rezidivierende Stadium ist mit Unsicherheit behaftet. Die Studie von Merlano et al. [35] bezieht sich auf eine Befragung, die nicht nur in Deutschland durchgeführt wurde und daher eine fragliche Übertragbarkeit auf Deutschland aufweist. Der vorliegende Abstract beinhaltet zudem keine Angaben zur Auswahl der teilnehmenden Ärzte oder zu einer Validierung der Arztauskunft. Des Weiteren kommen grundsätzlich alle therapie-naiven Patientinnen und Patienten für eine Erstlinientherapie infrage, auch wenn in einer konkreten Studie nicht alle eine Erstlinientherapie erhalten.

Zu 6) Die Quelle für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (CPS \geq 1) ist eine klinische Studie. Die Übertragbarkeit von klinischen Studien zur Bestimmung der Patientenzahlen auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund ihrer speziellen Ein- und Ausschlusskriterien grundsätzlich fraglich. Unterschiede zu bislang berichteten Anteilswerten [39,40] können sich aus der Verwendung verschiedener Verfahren zur Messung der PD-L1 Expression sowie der angesetzten Schwellenwerte ergeben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht bis zum Jahr 2024 bei den Frauen von steigenden jährlichen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten der Kopf-Hals-Tumoren aus. Bei den Männern geht der pU von konstanten Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten aus. Durch Übertragung auf die vorausberechnete Bevölkerungszahl laut Statistischem Bundesamt [25] prognostiziert er sowohl bei Frauen als auch bei Männern einen geringfügigen Anstieg der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2024.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers, sowie in der Nachreichung des pU.

Der G-BA hat für die Kombination von Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU oder Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$) die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt:

- Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU
- Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
- Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)

Auf Nachforderung wurde die Berechnung der Kosten für die letzteren beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien nachgereicht. Für Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie, bildet der pU für die Radiochemotherapie Carboplatin und eine Strahlentherapie ab.

3.2.1 Behandlungsdauer

Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU

In der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU legt der pU für Pembrolizumab 17 Zyklen zugrunde. Für Carboplatin und 5-FU setzt er 6 Zyklen an. Ist in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell

unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Bei Annahme einer kontinuierlichen Therapie ergibt sich entsprechend eine längere Behandlungsdauer für Carboplatin und 5-FU.

Der pU setzt Pembrolizumab und Carboplatin korrekt gemäß der Fachinformationen alle 3 Wochen und 5-FU in 3-wöchigen Zyklen an den Tagen 1 bis 4 an [4,41,42].

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU

Für die Kombinationstherapie Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU geht der pU für Pembrolizumab von 17 Zyklen und für Cisplatin + 5-FU von 6 Zyklen aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Bei Annahme einer kontinuierlichen Therapie ergibt sich entsprechend eine längere Behandlungsdauer für Cisplatin und 5-FU.

Der pU setzt Pembrolizumab und Cisplatin alle 3 Wochen und 5-FU in jeweils 3-wöchigen Zyklen an den Tagen 1 bis 4 an [4,42,43]. Gemäß Fachinformation wird 5-FU in Kombination mit Cisplatin jedoch in jeweils 3-wöchigen Zyklen an den Tagen 1 bis 5 verabreicht [42]. Dadurch würde sich die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr erhöhen.

Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU

Für die Kombinationstherapien mit Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU geht der pU von 6 Behandlungszyklen aus. In den Fachinformationen ist keine konkrete Behandlungsdauer für die Kombination Cetuximab + Carboplatin + 5-FU bzw. Cetuximab + Cisplatin + 5-FU spezifiziert. Bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung dieser beiden Kombinationstherapien ergibt sich entsprechend eine längere Behandlungsdauer.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen überwiegend den jeweiligen Fachinformationen [6,41-43]. Bei der Kombinationstherapie von 5-FU mit Carboplatin bzw. Cisplatin geht der pU davon aus, dass die Behandlung in einem 3-wöchigen Zyklen an den Tagen 1 bis 4 erfolgt. Gemäß Fachinformation wird 5-FU in Kombination mit Cisplatin jedoch in jeweils 3-wöchigen Zyklen an den Tagen 1 bis 5 verabreicht [42]. Dadurch würde sich die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr erhöhen.

Radiochemotherapie mit Cisplatin

Für die Radiochemotherapie mit Cisplatin geht der pU bei Cisplatin von 13 Zyklen als Untergrenze und 17 Zyklen als Obergrenze aus. Dies entspricht der Fachinformation [9]. Für die Untergrenze geht er von einem Behandlungstag pro Zyklus aus, für die Obergrenze setzt er für jeden Zyklus eine Behandlung an den Tagen 1 bis 5 an [9]. Der pU richtet sich hierbei ausschließlich nach dem Dosierungsschema der Monotherapie. Nach dem Dosierungsschema der Kombinationstherapie ist die Untergrenze plausibel und die Obergrenze jedoch überschätzt.

Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von einem Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird als Behandlungsdauer

rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für die Strahlentherapie geht der pU von einer konventionellen Fraktionierung aus. Dabei wird eine Gesamtdosis von ca. 70 Gy auf Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy 5-mal pro Woche verteilt. Der pU geht entsprechend von 7 jeweils 1-wöchigen Zyklen aus. Die Angaben des pU stimmen mit der S3-Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom aus dem Jahr 2012 [44] für die konventionelle Fraktionierung überein. Laut S3-Leitlinie kann alternativ eine akzelerierte oder hyperfraktionierte Strahlentherapie gewählt werden [44].

Radiochemotherapie mit Cisplatin + 5-FU

Für die Radiochemotherapie mit Cisplatin + 5-FU setzt der pU Cisplatin und 5-FU alle 3 Wochen für 17 Zyklen an, wobei 5-FU an den Tagen 1 bis 5 pro Zyklus verabreicht wird.

Aus den Fachinformationen geht hervor, dass Cisplatin und 5-FU bei Kombinationstherapien in 3 bis 4-wöchigen Abständen verabreicht werden [42,43]. Unter Berücksichtigung einer Behandlung alle 4 Wochen würden sich entsprechend weniger Zyklen und damit weniger Behandlungstage pro Jahr ergeben.

Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von einem Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für die Strahlentherapie geht der pU ebenfalls von einer konventionellen Fraktionierung aus. Laut S3-Leitlinie kann alternativ eine akzelerierte oder hyperfraktionierte Strahlentherapie gewählt werden [44].

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

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Cisplatin, Docetaxel und 5-FU entsprechen den Angaben in der Fachinformation von Docetaxel [45]. Der pU geht von 4 Zyklen mit einer Dauer von jeweils 3 Wochen aus. Die Gabe von Docetaxel und Cisplatin erfolgt jeweils an Tag 1 eines Zyklus, die Gabe von 5-FU hingegen als kontinuierliche Infusion über 5 Tage je Zyklus. Für die Strahlentherapie geht der pU von einer konventionellen Fraktionierung aus. Laut S3-Leitlinie kann alternativ eine akzelerierte oder hyperfraktionierte Strahlentherapie gewählt werden [44].

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

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Cisplatin, Docetaxel und 5-FU entsprechen den Angaben in der Fachinformation von Docetaxel [45]. Der pU geht bei Cisplatin, Docetaxel und 5-FU von jeweils 3 Zyklen mit je 3 Wochen aus. Dabei sind Docetaxel und Cisplatin

jeweils an Tag 1 und 5-FU als kontinuierliche Infusion von Tag 1 bis 4 eines Zyklus zu verabreichen. Für die anschließende Radiochemotherapie setzt er Carboplatin 1-Mal wöchentlich für 7 Zyklen an in Kombination mit einer Strahlentherapie. Für Carboplatin setzt der pU ein Präparat an, welches für die betrachtete Indikation nicht zugelassen ist [46]. Für die Strahlentherapie geht der pU von einer konventionellen Fraktionierung aus, bei der eine Gesamtdosis von ca. 70 Gy auf Einzeldosen von ausschließlich 2 Gy 5-mal pro Woche verteilt wird. Laut S3-Leitlinie kann alternativ eine akzelerierte oder hyperfraktionierte Strahlentherapie gewählt werden [44].

3.2.2 Verbrauch

Für die Verbrauchsberechnung legt der pU für die Wirkstoffe Cetuximab, Cisplatin, 5-FU und Docetaxel, die in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) zu dosieren sind, die Du-Bois-Formel [47] und die durchschnittlichen Körpermaße für Erwachsene gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [48].

Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU

Der pU gibt den Verbrauch für Pembrolizumab im Rahmen einer Kombinationstherapie von 200 mg 1-mal alle 3 Wochen korrekt entsprechend der Fachinformation an [4]. Den Verbrauch für Carboplatin berechnet der pU mithilfe der Formel von Calvert [49], in die eine Fläche unter der Kurve (AUC) eingeht. Der pU verwendet dabei die AUC von 5 und verweist auf das Studienprotokoll von KEYNOTE 048. Der pU ermittelt so einen durchschnittlichen Verbrauch von 697,4 mg (aufgerundet auf 700 mg) je Behandlungstag. In der Fachinformation wird eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 5 bis 7 entspricht. Außerdem kann die Dosierung von Carboplatin alternativ über die KOF berechnet werden [41]. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich bei einer höheren AUC als vom pU angegeben bzw. bei der Berechnung über die KOF und ausgehend von einer kontinuierlichen Therapie ein entsprechend abweichender höherer Verbrauch ergibt. Die Angaben des pU für 5-FU in Kombination mit Carboplatin entsprechen der Fachinformation [42].

Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU

In der Kombination mit Cisplatin legt der pU den gleichen Verbrauch für Pembrolizumab und 5-FU zugrunde wie in der zuvor beschriebenen Kombinationstherapie. Für Cisplatin setzt der pU nach dem Studienprotokoll KEYNOTE 048 eine Dosierung von 100 mg/m² KOF an. Es ist anzumerken, dass die übliche Dosis von Cisplatin im Rahmen einer Kombinationschemotherapie gemäß Fachinformation [43] 20 mg/m² oder mehr, einmal alle 3 bis 4 Wochen beträgt. Dementsprechend könnte sich ein niedrigerer Verbrauch ergeben.

Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cetuximab und 5-FU in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin entsprechen den Fachinformationen [6,42].

Den Verbrauch für Carboplatin berechnet der pU mithilfe der Formel von Calvert [49], in die eine Fläche unter der Kurve (AUC) eingeht. Der pU verwendet dabei die AUC von 5 und verweist auf das Studienprotokoll von KEYNOTE 048. Der pU ermittelt so einen durchschnittlichen Verbrauch von 697,4 mg (aufgerundet auf 700 mg) je Behandlungstag. In der Fachinformation [41] wird eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 5 bis 7 entspricht. Außerdem kann die Dosierung von Carboplatin alternativ über die KOF berechnet werden [41]. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich bei einer höheren AUC als vom pU angegeben bzw. bei der Berechnung über die KOF und ausgehend von einer kontinuierlichen Therapie ein entsprechend höherer Verbrauch ergibt.

Für Cisplatin setzt der pU nach dem Studienprotokoll KEYNOTE 048 pro Gabe eine Dosierung von 100 mg/m² KOF an. Es ist anzumerken, dass die übliche Dosis von Cisplatin im Rahmen einer Kombinationschemotherapie gemäß Fachinformation [43] 20 mg/m² oder mehr, einmal alle 3 bis 4 Wochen beträgt. Dementsprechend könnte sich ein niedrigerer Verbrauch ergeben.

Radiochemotherapie mit Cisplatin

Für die Radiochemotherapie mit Cisplatin setzt der pU für Cisplatin als Untergrenze 50 mg/m² KOF für 13 Zyklen an und als Obergrenze 20 mg/m² KOF an den Tagen 1 bis 5 für 17 Zyklen [9]. Dies entspricht ausschließlich dem Dosierungsschema für die Monotherapie. Unter der Annahme einer Kombinationstherapie ergibt sich eine Dosierung von Cisplatin mit 20 mg/m² KOF oder mehr 1-Mal alle 3 bis 4 Wochen, entsprechend für 13 bzw. 17 Zyklen [43].

Für die Strahlentherapie setzt der pU eine konventionelle Fraktionierung an und geht von 35 bis 39 Fraktionen aus. Dies ergibt sich jeweils ausgehend von einer Gesamtdosis von 70 Gy geteilt durch die vom pU angenommene Einzeldosis (siehe Abschnitt 3.2.1).

Radiochemotherapie mit Cisplatin + 5-FU

Die Angaben des pU zum Verbrauch für Cisplatin und 5-FU in Kombination mit Cisplatin entsprechen den Fachinformationen [42,43].

Für die Strahlentherapie setzt der pU eine konventionelle Fraktionierung an und geht von 35 bis 39 Fraktionen aus. Dies ergibt sich jeweils ausgehend von einer Gesamtdosis von 70 Gy geteilt durch die vom pU angenommene Einzeldosis (siehe Abschnitt 3.2.1).

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

Die Angaben des pU für Cisplatin, Docetaxel und 5-FU entsprechen den Angaben in der Fachinformation von Docetaxel [9,42,45].

Für die anschließende Strahlentherapie setzt der pU eine konventionelle Fraktionierung an und geht von 35 bis 39 Fraktionen aus. Dies ergibt sich jeweils ausgehend von einer Gesamtdosis von 70 Gy geteilt durch die vom pU angenommene Einzeldosis (siehe Abschnitt 3.2.1).

Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie

Die Angaben des pU für Cisplatin, Docetaxel und 5-FU entsprechen den Angaben in der Fachinformation von Docetaxel [9,42,45].

Für die anschließende Radiochemotherapie setzt der pU für Carboplatin die Dosierung einer AUC von 1,5 an. Der pU legt mit Verwurf einen durchschnittlichen Verbrauch von 250 mg je Behandlungstag zugrunde. Eine Begründung für die Angabe der Dosierung liefert der pU nicht. In der Fachinformation [41] wird eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 5 bis 7 entspricht. Außerdem kann die Dosierung von Carboplatin alternativ über die KOF berechnet werden [41]. Dementsprechend würde sich ein höherer Verbrauch ergeben.

Für die Strahlentherapie in Kombination mit Carboplatin setzt der pU eine konventionelle Fraktionierung an und geht von 35 Fraktionen aus. Dies ergibt sich ausgehend von einer Gesamtdosis von 70 Gy geteilt durch die vom pU angenommene Einzeldosis von 2 Gy. Der pU berücksichtigt dabei ausschließlich die Obergrenze der Einzeldosis.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten der Wirkstoffe von Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU oder Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU sowie für den Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapien Cetuximab geben mit Ausnahme von 5-FU den korrekten Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2019 wieder. Für 5-FU berücksichtigt der pU weder den Festbetrag, welcher höher liegt als vom pU angegeben, noch den Herstellerrabatt. Unter Berücksichtigung des Festbetrags und Herstellerrabatts ergeben sich für beide Kombinationstherapien entsprechend höhere Kosten. Für Cisplatin verwendet der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat [43].

Für die Wirkstoffe der Radiochemotherapie mit Cisplatin, der Radiochemotherapie mit Cisplatin + 5-FU sowie für die Kombination mit Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie gibt der pU das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2020 überein. Für 5-FU berücksichtigt der pU weder einen Festbetrag noch einen Herstellerrabatt [42]. Unter Verwendung des Festbetrages und des Herstellerrabatts ergeben sich für beide Kombinationstherapien abweichende Kosten als vom pU zugrunde gelegt. Cisplatin (Ribosepharm 10 x 50 mg) ist für alle Kombitherapien mit Ausnahme von Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie das günstigste Präparat [9]. Für Carboplatin setzt der pU ein Präparat an, das nicht für die betrachtete Indikation zugelassen ist [46].

Der pU setzt für die konventionell fraktionierte Strahlentherapie die Abrechnungsziffern gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) analog zum Dossier von Pembrolizumab aus dem Jahr 2018 an [39,40]. Er verwendet dazu die Angaben des EBM vom Stand 1. Quartal 2020 [50]. Der pU setzt dabei die EBM-Ziffer 25214 an, die jedoch bereits bei Ansetzen der EBM-

Ziffer 25211 abgegolten ist und weist insgesamt Kosten in Höhe von 2223,20 bis 2420,96 € aus. Hieraus resultieren im Verhältnis zu den Gesamtkosten geringfügige Abweichungen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Pembrolizumab sind überwiegend nachvollziehbar und ergeben sich aus der Fachinformation [4]. Der pU berücksichtigt bei Pembrolizumab Kosten für die PD-L1-Testung, die nur initial anfällt.

Der pU berücksichtigt für Pembrolizumab, Cisplatin, Carboplatin und 5-FU, sowie für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cetuximab und Docetaxel nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dazu zählen beispielsweise Kontrollen des Blutbilds sowie der Leber- und Nierenfunktion [41-43,45].

Bei Cetuximab ergeben sich laut Fachinformation [6] zusätzliche Kosten aufgrund einer Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid. Der pU berücksichtigt diese Prämedikation nicht.

Laut Fachinformation von Cisplatin ist für eine angemessene Hydrierung und eine forcierte Diurese zu sorgen [9,43]. Dies wird vom pU berücksichtigt. Es ist jedoch anzumerken, dass je nach Hersteller des Präparats die Dosierung der Hydratation abweichen kann. Bei Annahme einer kontinuierlichen Therapie können die Kosten entsprechend deutlich abweichen.

Der pU setzt bei Carboplatin die EBM-Ziffer für eine Infusion ab 60 min. Dauer an. Laut Fachinformation beträgt die Dauer der Kurzzeitinfusion 15 bis 60 min. [41]. Die entsprechende EBM-Ziffer 02100 geht mit geringeren Kosten einher.

Für die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ist zu berücksichtigen, dass sich aufgrund der beschriebenen Anmerkungen in Abschnitt 3.2.1 bezüglich der Behandlungsdauer abweichende Kosten der ergeben können.

Die Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU für alle Wirkstoffe. Unter der Annahme einer kontinuierlichen Therapie ergeben sich für Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU bzw. Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU höhere Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Auch für die Kombinationen Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU ergeben sich unter der Annahme einer kontinuierlichen Therapie deutlich höhere Kosten. Für Cisplatin + Docetaxel + 5-FU mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie sind diese Kosten plausibel. Für die Radiochemotherapie mit Cisplatin ergeben sich unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung für die Obergrenze geringere Kosten, während die Untergrenze plausibel ist. Für die Radiochemotherapie mit Cisplatin + 5-FU ergeben sich für die Untergrenze unter Berücksichtigung einer Behandlung alle 4 Wochen entsprechend weniger Zyklen und damit weniger Behandlungstage pro Jahr. Dies resultiert in geringeren Kosten. Die Kosten für die Obergrenze sind plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU bzw. für Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU Jahrestherapiekosten in Höhe von 110 437,93 € bzw. 109 309,08 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten für beide Kombinationstherapien sind unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung mit Carboplatin, Cisplatin und 5-FU unterschätzt. Für Cisplatin berücksichtigt der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat. Zudem berücksichtigt der pU für 5-FU weder den Festbetrag noch den Herstellerrabatt. Außerdem ist zu beachten, dass bei einer Carboplatin Dosierung über die KOF höhere Kosten entstehen, als über die vom pU angesetzte Dosierung unter der AUC.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für beide Kombinationstherapien unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung unterschätzt.

Die Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU für alle Wirkstoffe. Allerdings sind die Kosten der Hilfstaxe für Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU oder Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung deutlich unterschätzt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten finden sich in Tabelle 23 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten bzw. Kosten für die Radiochemotherapie / Strahlentherapie

Die Arzneimittelkosten von Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU sind unterschätzt, da sich bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung für Carboplatin, Cisplatin und auch 5-FU höhere Arzneimittelkosten pro Jahr ergeben würden als vom pU angesetzt. Zudem berücksichtigt der pU für 5-FU weder den Festbetrag noch den Herstellerrabatt, wodurch sich höhere Kosten ergeben. Außerdem ist zu beachten, dass bei Berechnung der Carboplatin Dosierung auf Basis der KOF höhere Kosten entstehen, als bei Berechnung über die vom pU verwendete AUC.

Für die Radiochemotherapie bzw. Strahlentherapie setzt der pU in allen Kombinationstherapien Kosten für eine konventionelle Fraktionierung an. Insgesamt liegen die Kosten pro Jahr mit der angenommenen Dosierung in einer plausiblen Größenordnung.

Für die Radiochemotherapie mit Cisplatin sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU ausschließlich das Dosierungsschema einer Monotherapie zugrunde gelegt hat. Der pU setzt für Cisplatin für die Untergrenze eine zu hohe Dosierung an, während er für die Obergrenze zu viele Behandlungstage pro Zyklus zugrunde legt. Aus der Fachinformation lässt sich ableiten,

dass in dieser Therapiesituation das Dosierungsschema der Kombinationstherapie zugrunde legen lässt. Unter der Annahme einer Kombitherapie ergeben sich niedrigere Kosten.

Für die Radiochemotherapie mit Cisplatin + 5-FU sind die Arzneimittelkosten für die Untergrenze überschätzt, während die Kosten der Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung liegen. Maßgebliche Gründe hierfür sind, dass der pU bei Cisplatin und 5-FU in der Untergrenze nicht die laut Fachinformation mögliche Gabe in 4-wöchigen Abständen berücksichtigt. Darüber hinaus berücksichtigt der pU bei 5-FU weder den Festbetrag noch den Herstellerrabatt.

Die Arzneimittelkosten für die Induktionstherapie mit Cisplatin + Docetaxel + 5-FU mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie liegen in einer plausiblen Größenordnung. Es ist zu berücksichtigen, dass der pU bei beiden Kombinationstherapien für 5-FU weder den Festbetrag noch den Herstellerrabatt zugrunde legt. Zudem verwendet der pU bei der Radiochemotherapie für Carboplatin ein Präparat, das nicht für die betrachtete Indikation zugelassen ist. Eine Neuberechnung mit einem zugelassenen Präparat ergibt allerdings Kosten in vergleichbarer Größenordnung. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei der Berechnung der Dosierung von Carboplatin auf Basis der AUC bzw. der KOF sich höhere Kosten ergeben können.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen für Pembrolizumab sowie für die Induktionstherapie mit Cisplatin + Docetaxel + 5-FU mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie in einer plausiblen Größenordnung.

Für Cisplatin in Kombination mit einer Radiochemotherapie sind die Angaben in Bezug auf die Untergrenze nachvollziehbar. In Bezug auf die Obergrenze setzt er unter Annahme einer Kombinationstherapie zu viele Behandlungstage pro Zyklus an.

Für die Kombinationen Radiochemotherapie mit Cisplatin + 5-FU berücksichtigt der pU nicht die Gabe in 4-wöchigen Abständen als Untergrenze.

Für Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU unterschätzt er die Kosten, wenn von einer kontinuierlichen Behandlung ausgegangen wird. Darüber hinaus werden die Kosten für die Prämedikation bei Cetuximab vernachlässigt.

Der pU berücksichtigt für alle Kombinationen mit Cisplatin eine Hydratation sowie eine forcierte Diurese. Allerdings ist je nach Präparat [9,43] auf eine unterschiedliche Zusammensetzung der Dosierung hinzuweisen. Die Kosten können entsprechend abweichen.

Der pU setzt für die Kombinationstherapie von Carboplatin die EBM-Ziffer für eine Infusion ab 60 min. Dauer an. Laut Fachinformation beträgt die Dauer der Kurzzeitinfusion 15 bis 60 min. [41]. Die EBM-Ziffer 02100 geht mit geringeren Kosten einher.

Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe

Die Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU für alle Wirkstoffe. Für Pembrolizumab sowie für die Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie sind diese Kosten plausibel. Für Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU sind die Kosten der Hilfstaxe bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung unterschätzt. Für die Radiochemotherapie mit Cisplatin sind die Kosten der Obergrenze bei Annahme einer Kombinationstherapie unterschätzt, während die Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung liegt. In der Kombination Radiochemotherapie mit Cisplatin + 5-FU legt der pU nicht die Spanne der Behandlungstage laut Fachinformationen von Cisplatin und 5-FU zugrunde [9,42]. Die sich hieraus ergebenden geringeren Kosten für die Untergrenze berücksichtigt er nicht.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht mangels belastbarer Daten keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Pembrolizumab. Er gibt korrekt an, dass Pembrolizumab bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile gemäß der Fachinformation [4] kontraindiziert ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU gibt eine Anzahl von 4951 bis 5366 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Diese Angaben sind trotz der dargestellten Unsicherheiten insgesamt in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU bzw. für Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU sind unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung unterschätzt. Aufgrund der vom pU angesetzten zu kurzen Behandlungsdauer sind die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und der Hilfstaxe unterschätzt.

Die Arzneimittelkosten für Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU sind bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung höher. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe liegen ebenfalls bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung höher.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cisplatin in Kombination mit einer Strahlentherapie sind unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung überschätzt. Die Kosten für die Strahlentherapie liegen in einer plausiblen Größenordnung. Unter Annahme einer Kombinationstherapie ist die Obergrenze der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgrund einer zu häufig angesetzten Behandlungsdauer überschätzt, die Untergrenze ist nachvollziehbar. Entsprechend ist die Obergrenze der Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe überschätzt, die Untergrenze ist nachvollziehbar.

Die Arzneimittelkosten der Radiochemotherapie mit Cisplatin + 5-FU liegen für Cisplatin und 5-FU für die Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Für die Untergrenze sind die Angaben des pU überschätzt. Die Kosten für die Strahlentherapie liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Untergrenze der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ist überschätzt, die Obergrenze ist plausibel. Der pU berücksichtigt keine Untergrenze für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten der Induktionschemotherapie mit Cisplatin + Docetaxel + 5-FU mit anschließender Strahlentherapie oder Radiochemotherapie sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für die Strahlentherapie in Bezug auf die Induktionschemotherapie mit Cisplatin + Docetaxel + 5-FU mit anschließender Strahlentherapie liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab ist 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation [4,5]).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Pembrolizumab + Chemotherapie^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) ^c	Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU <i>oder</i> Radiochemotherapie mit Cisplatin \pm 5-FU (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) <i>oder</i> Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^d
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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 Patientinnen und Patienten, deren Krankheitsprogression frühestens 6 Monate nach Abschluss einer vorherigen kurativ intendierten Therapie auftrat, für eine platinhaltige Therapie infrage kommen [3].</p> <p>d. In die Studie KEYNOTE 048 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS \geq 2 übertragen werden können. Des Weiteren waren nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen eine vorherige systemische Therapie mit kurativer Intention bei Studienbeginn seit \geq 6 Monaten abgeschlossen war und bei denen eine Progression erst \geq 6 Monate nach Beendigung einer kurativ intendierten Therapie aufgetreten war.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Pembrolizumab	Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	4951–5366 ^a	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insgesamt in der Größenordnung plausibel.
<p>a. Angabe des pU b. Berechnung durch das Institut auf Grundlage der Angaben im Dossier</p> <p>CPS: Combined Positive Score, GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Pembrolizumab + Carboplatin + 5-FU	Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	110 437,93	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung mit Carboplatin und 5-FU unterschätzt. Für 5-FU werden weder Festbetrag noch Herstellerrabatt berücksichtigt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung höher als vom pU angesetzt. Der pU berücksichtigt nicht alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe liegen ebenfalls unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung höher.
Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	109 309,08	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung mit Cisplatin und 5-FU unterschätzt. Für 5-FU werden weder Festbetrag noch Herstellerrabatt berücksichtigt. Zudem wählt der pU für Cisplatin nicht das wirtschaftlichste Präparat. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung höher als vom pU angesetzt. Der pU berücksichtigt nicht alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe liegen ebenfalls unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung höher.
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Cetuximab + Carboplatin + 5-FU	Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)	82 981,81	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung mit Carboplatin bzw. Cisplatin und 5-FU unterschätzt. Für 5-FU werden außerdem weder Festbetrag noch der Herstellerrabatt berücksichtigt. Zudem wählt der pU für Cisplatin nicht das wirtschaftlichste Präparat. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung höher als vom pU angesetzt. Der pU berücksichtigt zudem nicht alle Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe liegen ebenfalls unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung höher.
Cetuximab + Cisplatin + 5-FU		81 852,96	

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Radiochemotherapie + Cisplatin	Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der HNSCC bei	4651,31– 15 287,45	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind unter Annahme einer Kombinationschemotherapie, als auch unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung überschätzt. Die Kosten für die Strahlentherapie liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ist aufgrund einer zu häufig angesetzten Behandlungsdauer nicht nachvollziehbar. Die Untergrenze ist nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt zudem nicht alle Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Obergrenze der Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe ist überschätzt, die Untergrenze nachvollziehbar.
Radiochemotherapie + Cisplatin + 5-FU	Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)	14 220,79– 14 418,55	Die Angaben des pU liegen für die Obergrenze der Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung. Für die Untergrenze sind die Angaben des pU überschätzt, da der pU bei Cisplatin und 5-FU in der Untergrenze nicht die laut Fachinformation mögliche Gabe in 4-wöchigen Abständen berücksichtigt. Für 5-FU werden außerdem weder der Festbetrag noch der Herstellerrabatt berücksichtigt. Die Kosten für die Strahlentherapie liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Untergrenze der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ist überschätzt, da der pU nicht den laut Fachinformation möglichen 4-Wochen-Zyklus berücksichtigt. Die Obergrenze ist plausibel. Der pU berücksichtigt zudem nicht alle Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Der pU berücksichtigt keine Untergrenze für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie		10 608,83– 10 805,79	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Für 5-FU berücksichtigt der pU weder den Festbetrag, noch einen Herstellerrabatt. Die für die Strahlentherapie angesetzten Kosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Für die anschließende Radiochemotherapie setzt der pU für Carboplatin ein Präparat an, das für die Indikation nicht zugelassen ist [46]. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt allerdings nicht alle Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionstherapie mit anschließender Radiochemotherapie		9 955,77	
a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.			
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score, GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln. Patienten ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnten bis zu 24 Monaten behandelt werden.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation

zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen (irARs).“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression \geq 1%, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie): zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/513/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. MSD. Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. MSD. Keytruda 50 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Merck. Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 10.12.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. 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): 1116-1127.
8. Ribosepharm. Ribocarbo-L: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 10.12.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Ribosepharm. Cisplatin-Lösung Ribosepharm: Fachinformation [online]. 12.2018 [Zugriff: 10.12.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Bendalis. BENDA-5 FU 50 mg/ml: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 10.12.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms; Langversion 1.1 [online]. 11.2019 [Zugriff: 28.01.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-076OL1_S3_Larynxkarzinom_2019-11.pdf.

12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical guidelines in oncology (NCCN guidelines): head and neck cancers; NCCN evidence blocks; version 3.2019 [online]. 16.09.2019 [Zugriff: 17.12.2019]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
13. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, De Castro G Jr 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(10212): 1915-1928.
14. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
16. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd Edition); publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Brüssel: 2001.
17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
18. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
19. Rabin R, De Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5): 337-343.
20. 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.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
22. Guggina LM, Choi AW, Choi JN. EGFR inhibitors and cutaneous complications: a practical approach to management. *Oncology and Therapy* 2017; 5(2): 135-148.
23. National Cancer Institute. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): CTCAE 4.03 [online]. 14.06.2010 [Zugriff: 21.01.2020]. URL: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.

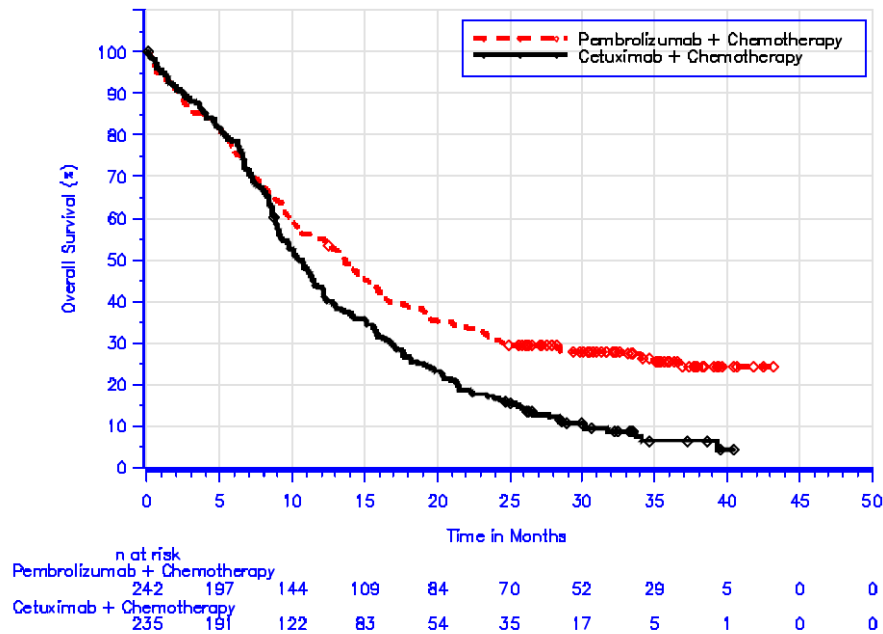
24. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage; Diagnose: Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Nasenhöhle und Mittelohr (C30), Nasennebenhöhle (C31), Kehlkopf (C32) [online]. 2019 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Tabellenband; Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2019; Varianten 10 bis 21 [online]. 2019 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf?__blob=publicationFile.
26. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013 [online]. 2017 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2017.pdf.
27. Krebsregister Hamburg. Krebs in Hamburg 2016; interaktiver Jahresbericht; Datenstand: 01.07.2019 [online]. [Zugriff: 11.10.2019]. URL: <http://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/>.
28. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19; einzelne Krebsarten: Mund und Rachen (C00-C14) [online]. 2018 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: http://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2018/C00-C14_Mund_und_Rachen.pdf.
29. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19; einzelne Krebsarten: Kehlkopf (C32) [online]. 2018 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: http://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2018/C32_Kehlkopf.pdf.
30. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Kurzbericht; bösartige Neubildungen Mundhöhle und Rachen (ICD-10: C00-C14, ICD-9:140-149); Diagnosejahre 2015/2016; Datenstand: September 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/ergebnisse/ergeb.html>.
31. Krebsregister Schleswig-Holstein, Instiut für Krebspidemiologie. Krebs in Schleswig-Holstein: Band 11; Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014 [online]. 2017 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/download/1792/>.
32. Landeskrebsregister N. R. W. Jahresbericht 2017: Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2015 [online]. 2018 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Jahresbericht_2017.pdf.

33. Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters, Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen: Jahresbericht 2019 mit Datenreport 2016 [online]. 2019 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2019_mit_Datenreport_2016/EKN-KKN%20Jahresbericht%202019%20Gesamt.pdf.
34. Tumorregister München. ICD-10 C00-C14, C30-C32: HNO-Tumoren; Survival [online]. 2018 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC0032G-ICD-10-C00-C14-C30-C32-HNO-Tumoren-Survival.pdf>.
35. Merlano MC, Vermorken JB, Wilke H, Bourhis J, Mesia R, Guigay J et al. First-line treatment patterns for recurrent and/or metastatic head and neck cancer (R/M HNC) in Europe. J Clin Oncol 2016; 28(15 Suppl): e16016.
36. Merck Sharp & Dohme. A phase 3 clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) in first line treatment of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma; study KEYNOTE 048; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
37. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand; Durchschnittsalter nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 2019 [Zugriff: 21.10.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/durchschnittsalter-zensus.html>.
38. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juli 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
39. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 02.10.2018 [Zugriff: 11.02.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/403/#dossier>.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-67 [online]. 11.01.2019 [Zugriff: 23.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 711). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-67_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
41. Onkovis. Fachinformation CARBOPLATIN ONKOVIS (Carboplatin) 10 mg/ml Infusionslösung; Stand: November. 2016.
42. Hikma Farmacêutica. Fachinformation RIBOFLUOR (5-Fluorouracil) 50 mg/ml Injektionslösung; Stand: Februar. 2017.
43. Accord Healthcare. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. In: ABDA-Fertigarzneimittel. 04.2015 [Zugriff: 24.01.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/abda-datenbank/datenbankinformation-abda-fertigarzneimittel/>.

44. Leitlinienprogramm Onkologie. Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms": Leitlinie (Langversion); Version 2.0 [online]. 09.2012 [Zugriff: 11.02.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-100OL.html>
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OL_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf.
45. Axios Pharma. Docetaxel axios 20 mg/ml: Fachinformation. 03.2014.
46. Bendalis. CARBOPLATIN BENDALIS 10 mg/ml: Fachinformation. 09.2012.
47. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known: 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.
48. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2019 [Zugriff: 21.10.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html;jsessionid=E6EB855FAC50EB734AF670215014D100.internet742>.
49. Medscape. Carboplatin AUC dose calculation (Calvert formula): MedCalc 3000 [online]. 2019 [Zugriff: 10.09.2019]. URL: <https://reference.medscape.com/calculator/carboplatin-auc-dose-calvert>.
50. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 07.01.2020 [Zugriff: 10.01.2020]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2020.pdf.
51. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse: Version 4.0 [online]. 27.05.2016 [Zugriff: 03.02.2020]. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf.

Anhang A – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

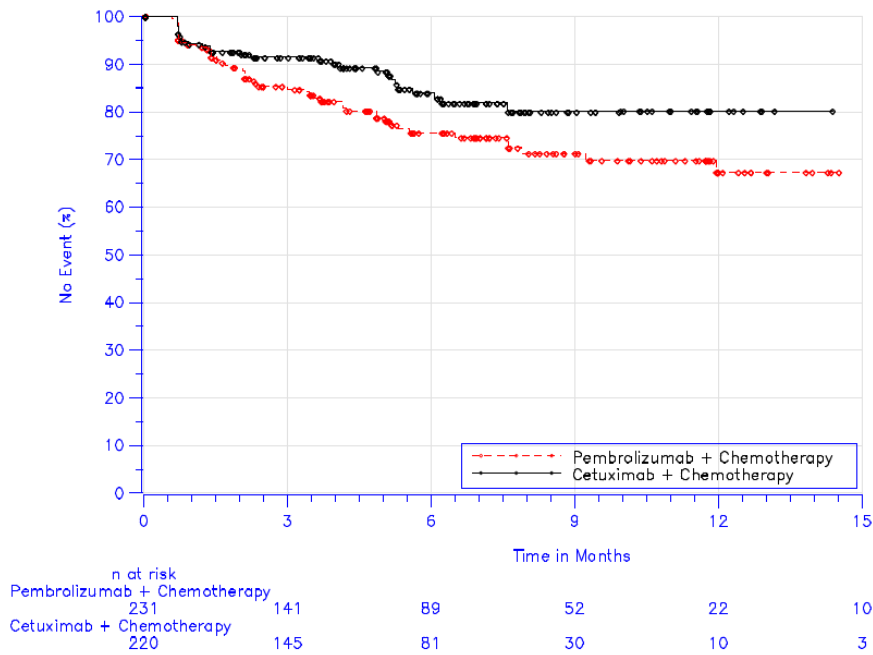
A.1 – Mortalität (Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [CPS \geq 1])



Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie

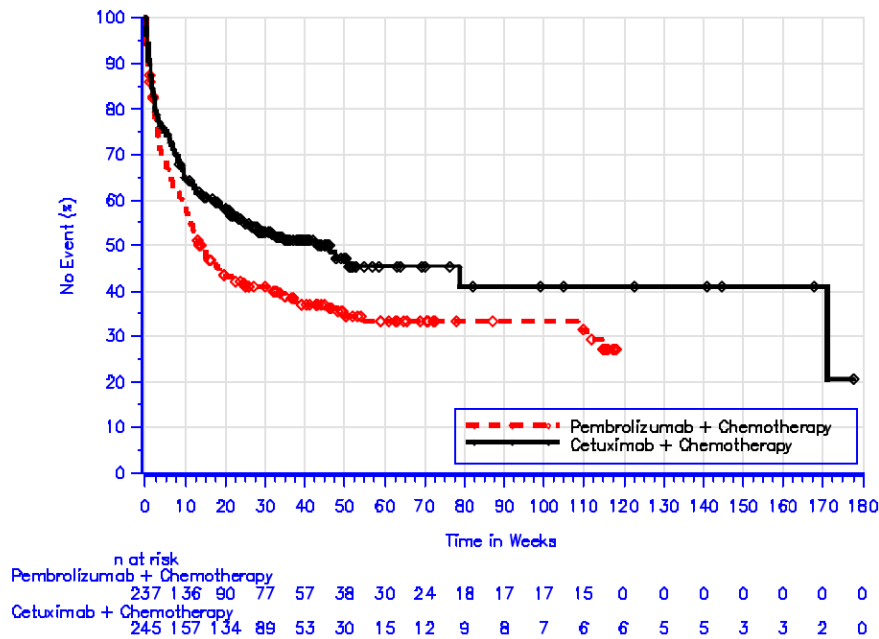
A.2 – Morbidität (Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [CPS ≥ 1])



Database Cutoff Date: 25FEB2019

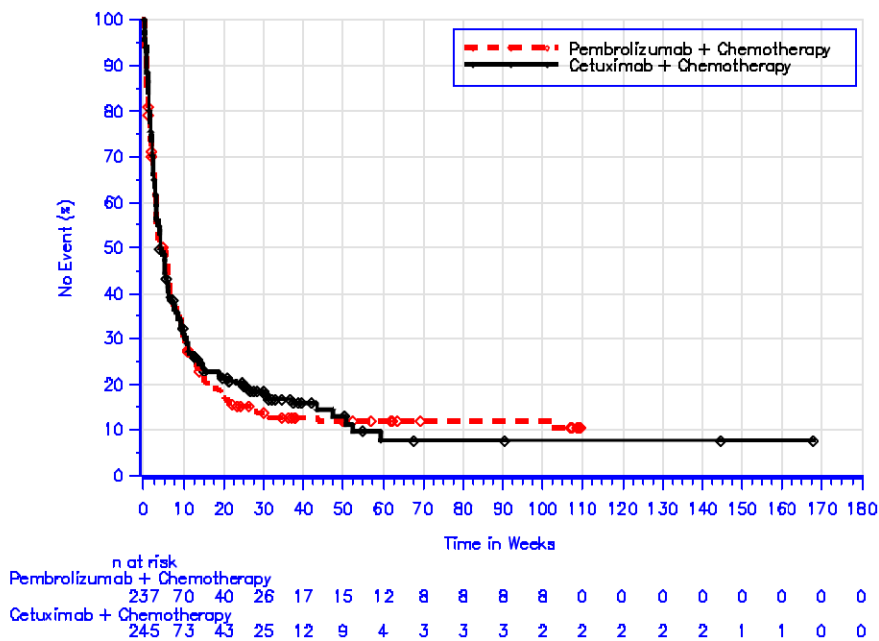
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie

A.3 – Nebenwirkungen (Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [CPS ≥ 1])



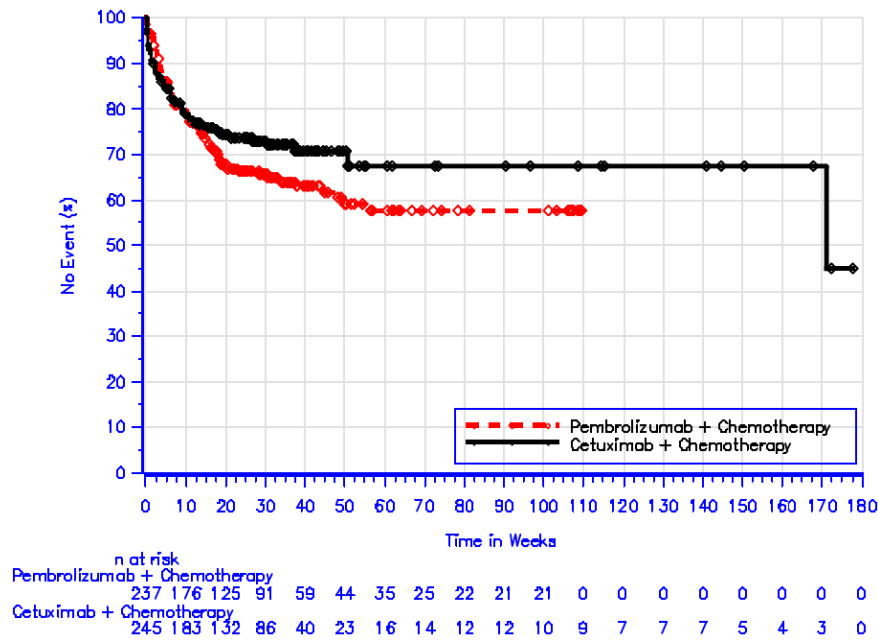
Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie



Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie



Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie

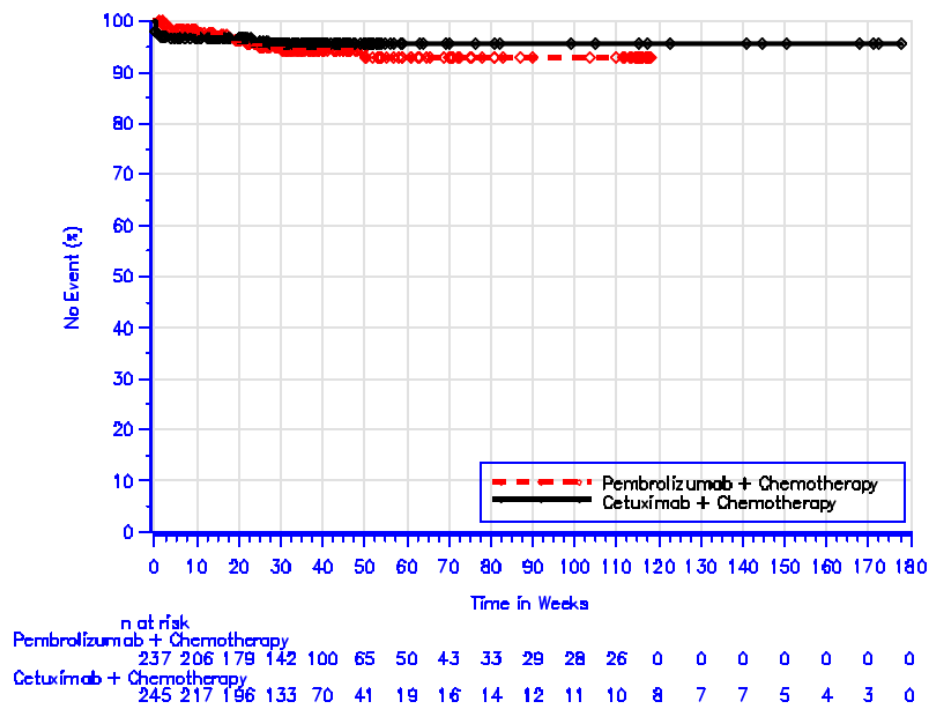
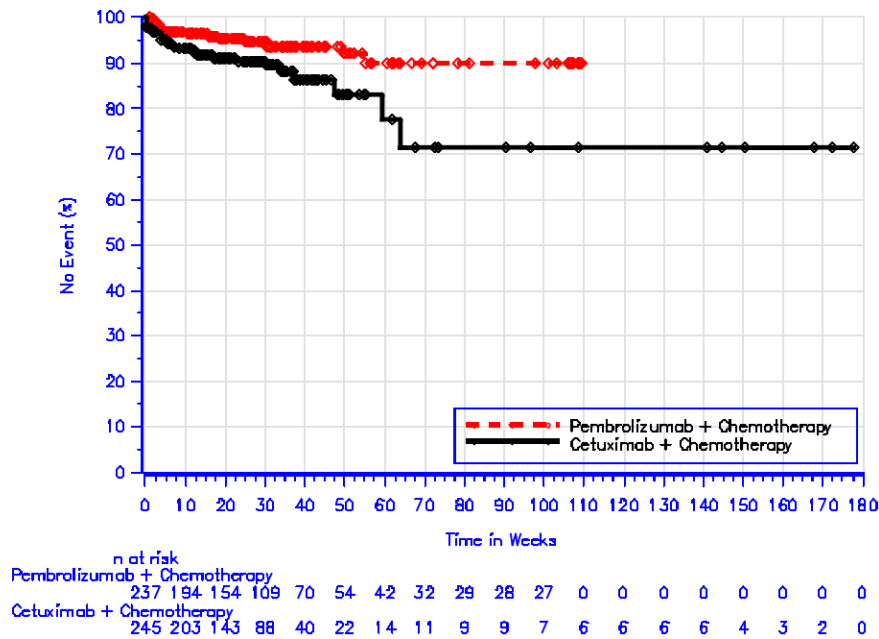
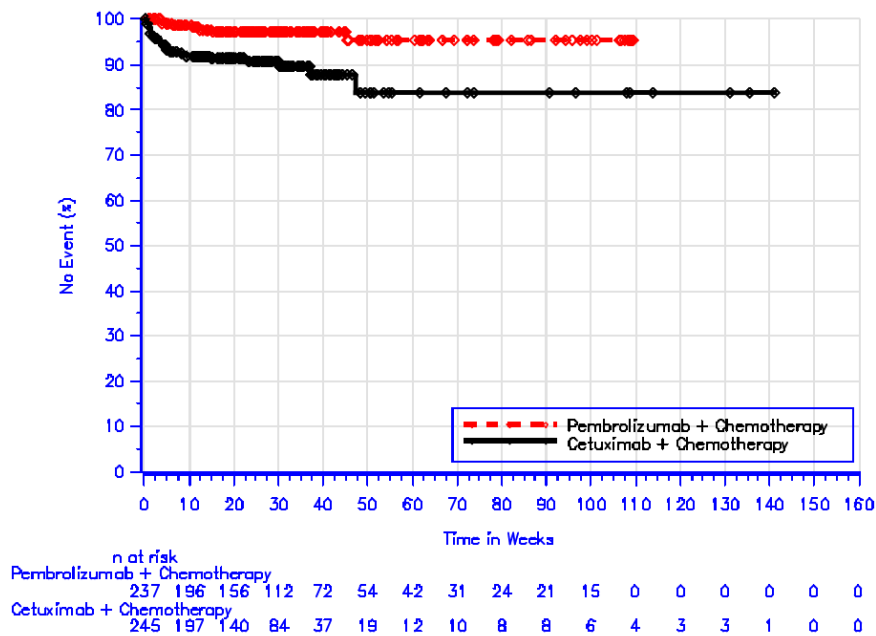


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie



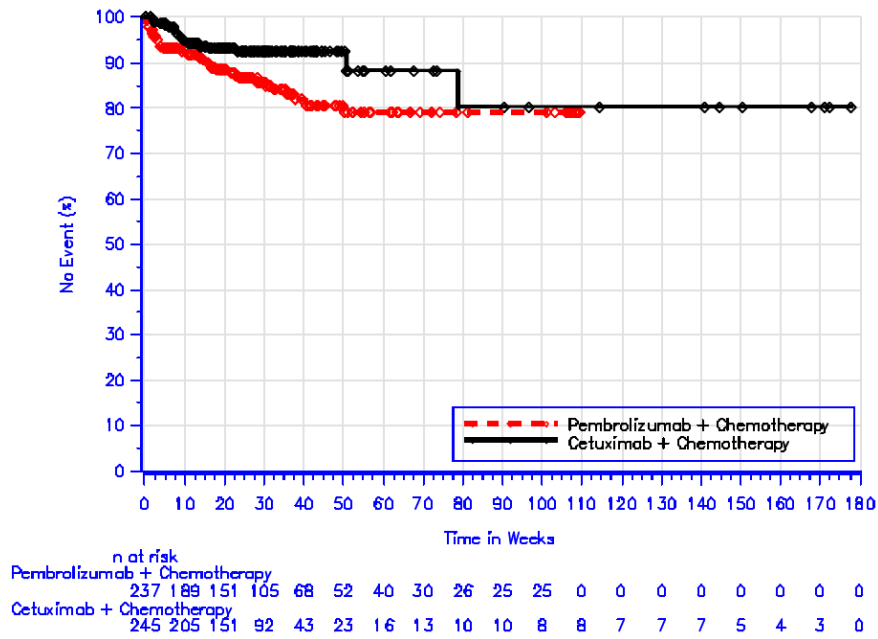
Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie



Database Cutoff Date: 13JUN2018

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie (Datenschnitt: 13.06.2018)



Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine Darstellung aller Ereignisse (SOC's / PTs), die bei mindestens 2 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 237	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)		
Gesamtrate UEs^{c, d}	233 (98,3)	244 (99,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	177 (74,7)	157 (64,1)
Anaemie	137 (57,8)	110 (44,9)
Neutropenie	81 (34,2)	78 (31,8)
Thrombozytopenie	68 (28,7)	59 (24,1)
Leukopenie	31 (13,1)	35 (14,3)
Febrile Neutropenie	24 (10,1)	15 (6,1)
Lymphopenie	6 (2,5)	13 (5,3)
Herzerkrankungen	23 (9,7)	19 (7,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	32 (13,5)	44 (18,0)
Tinnitus	16 (6,8)	18 (7,3)
Hypakusis	6 (2,5)	11 (4,5)
Ohrschmerzen	3 (1,3)	11 (4,5)
Endokrine Erkrankungen	42 (17,7)	19 (7,8)
Hypothyreose	36 (15,2)	15 (6,1)
Hyperthyroidismus	12 (5,1)	3 (1,2)
Augenerkrankungen	24 (10,1)	25 (10,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	194 (81,9)	203 (82,9)
Uebelkeit	122 (51,5)	124 (50,6)
Obstipation	88 (37,1)	78 (31,8)
Diarrhoe	69 (29,1)	87 (35,5)
Erbrechen	75 (31,6)	65 (26,5)
Stomatitis	68 (28,7)	71 (29,0)
Dysphagie	30 (12,7)	21 (8,6)
Dyspepsie	13 (5,5)	18 (7,3)
Mundschmerzen	17 (7,2)	12 (4,9)
Abdominalschmerz	9 (3,8)	19 (7,8)
Mundtrockenheit	19 (8,0)	8 (3,3)
Schmerzen Oberbauch	12 (5,1)	12 (4,9)

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 237	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	183 (77,2)	173 (70,6)
Ermüdung	85 (35,9)	90 (36,7)
Schleimhautentzündung	73 (30,8)	70 (28,6)
Asthenie	42 (17,7)	32 (13,1)
Fieber	39 (16,5)	30 (12,2)
Oedem peripher	14 (5,9)	15 (6,1)
Unwohlsein	17 (7,2)	10 (4,1)
Schuettelfrost	10 (4,2)	8 (3,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,7)	10 (4,1)
Erkrankungen des Immunsystems	5 (2,1)	10 (4,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	136 (57,4)	148 (60,4)
Pneumonie	28 (11,8)	23 (9,4)
Orale Candidose	19 (8,0)	11 (4,5)
Paronychie	0 (0)	30 (12,2)
Infektion der oberen Atemwege	10 (4,2)	12 (4,9)
Harnwegsinfektion	12 (5,1)	8 (3,3)
Candida-Infektion	11 (4,6)	3 (1,2)
Lungeninfektion	10 (4,2)	2 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	30 (12,7)	57 (23,3)
Sturz	10 (4,2)	6 (2,4)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	3 (1,3)	13 (5,3)
Untersuchungen	132 (55,7)	138 (56,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	45 (19,0)	53 (21,6)
Thrombozytenzahl vermindert	48 (20,3)	41 (16,7)
Gewicht erniedrigt	35 (14,8)	49 (20,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	30 (12,7)	42 (17,1)
Kreatinin im Blut erhöht	32 (13,5)	19 (7,8)
Aspartataminotransferase erhöht	16 (6,8)	24 (9,8)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (6,3)	23 (9,4)
Lymphozytenzahl erniedrigt	13 (5,5)	11 (4,5)

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 237	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	142 (59,9)	158 (64,5)
Appetit vermindert	69 (29,1)	71 (29,0)
Hypomagnesaemie	38 (16,0)	99 (40,4)
Hypokaliaemie	29 (12,2)	46 (18,8)
Hyponatriaemie	31 (13,1)	29 (11,8)
Hypophosphataemie	11 (4,6)	25 (10,2)
Hypalbuminaemie	21 (8,9)	13 (5,3)
Hypokalzaemie	16 (6,8)	17 (6,9)
Dehydratation	16 (6,8)	16 (6,5)
Hyperkaliaemie	16 (6,8)	13 (5,3)
Hyperglykaemie	11 (4,6)	17 (6,9)
Hyperkalzaemie	18 (7,6)	8 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	84 (35,4)	74 (30,2)
Nackenschmerzen	24 (10,1)	18 (7,3)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	13 (5,5)	9 (3,7)
Arthralgie	14 (5,9)	6 (2,4)
Rueckenschmerzen	10 (4,2)	6 (2,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	34 (14,3)	24 (9,8)
Tumorblutung	10 (4,2)	7 (2,9)
Erkrankungen des Nervensystems	105 (44,3)	82 (33,5)
Schwindelgefuehl	25 (10,5)	29 (11,8)
Kopfschmerz	28 (11,8)	18 (7,3)
Geschmacksstoerung	18 (7,6)	15 (6,1)
periphere sensorische Neuropathie	16 (6,8)	5 (2,0)
periphere Neuropathie	13 (5,5)	6 (2,4)
Psychiatrische Erkrankungen	42 (17,7)	43 (17,6)
Schlaflosigkeit	23 (9,7)	18 (7,3)
Angst	8 (3,4)	13 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	41 (17,3)	32 (13,1)
akute Nierenschaedigung	17 (7,2)	6 (2,4)

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 237	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	115 (48,5)	105 (42,9)
Husten	46 (19,4)	29 (11,8)
Schmerzen im Oropharynx	14 (5,9)	19 (7,8)
Dyspnoe	18 (7,6)	13 (5,3)
Epistaxis	9 (3,8)	20 (8,2)
Schluckauf	12 (5,1)	9 (3,7)
Haemoptoe	11 (4,6)	6 (2,4)
Husten mit Auswurf	11 (4,6)	5 (2,0)
Aspirationspneumonie	11 (4,6)	4 (1,6)
Pneumonitis	11 (4,6)	2 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	86 (36,3)	196 (80,0)
Ausschlag	27 (11,4)	95 (38,8)
Dermatitis akneiform	1 (0,4)	67 (27,3)
Pruritus	23 (9,7)	24 (9,8)
trockene Haut	9 (3,8)	32 (13,1)
Hautfissuren	1 (0,4)	34 (13,9)
Alopezie	12 (5,1)	14 (5,7)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	4 (1,7)	16 (6,5)
Ausschlag makulo-papuloes	8 (3,4)	10 (4,1)
Gefaesserkrankungen	62 (26,2)	49 (20,0)
Hypotonie	14 (5,9)	22 (9,0)
Hypertonie	14 (5,9)	13 (5,3)
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Es ist unklar, ob bei Patientinnen und Patienten, die in der 2. Behandlungsphase der Studie wieder behandelt wurden, die während dieser 2. Behandlungsphase aufgetretenen UEs berücksichtigt wurden. d. ausschließlich der MedDRA PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer boesartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ ohne Zusammenhang mit der Behandlung 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS ≥ 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 237	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)		
Gesamtrate SUEs^{c, d}	150 (63,3)	121 (49,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	38 (16,0)	20 (8,2)
Febrile Neutropenie	17 (7,2)	13 (5,3)
Anaemie	13 (5,5)	5 (2,0)
Herzerkrankungen	12 (5,1)	7 (2,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (12,2)	23 (9,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (7,6)	9 (3,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	53 (22,4)	43 (17,6)
Pneumonie	16 (6,8)	15 (6,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (10,5)	14 (5,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (5,1)	8 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (12,2)	19 (7,8)
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Es ist unklar, ob bei Patientinnen und Patienten, die in der 2. Behandlungsphase der Studie wieder behandelt wurden, die während dieser 2. Behandlungsphase aufgetretenen UEs berücksichtigt wurden. d. ausschließlich der MedDRA PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer boesartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ ohne Zusammenhang mit der Behandlung</p> <p>CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS ≥ 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;</p>		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 237	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)		
Gesamtrate UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3^{c, d}	203 (85,7)	203 (82,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	111 (46,8)	90 (36,7)
Anaemie	57 (24,1)	36 (14,7)
Neutropenie	42 (17,7)	50 (20,4)
Thrombozytopenie	23 (9,7)	25 (10,2)
Febrile Neutropenie	24 (10,1)	15 (6,1)
Leukopenie	6 (2,5)	12 (4,9)
Herzerkrankungen	11 (4,6)	4 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	59 (24,9)	42 (17,1)
Stomatitis	20 (8,4)	9 (3,7)
Uebelkeit	13 (5,5)	14 (5,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	59 (24,9)	33 (13,5)
Schleimhautentzündung	25 (10,5)	13 (5,3)
Ermüdung	20 (8,4)	12 (4,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55 (23,2)	48 (19,6)
Pneumonie	15 (6,3)	16 (6,5)
Untersuchungen	64 (27,0)	55 (22,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	27 (11,4)	35 (14,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	14 (5,9)	24 (9,8)
Thrombozytenzahl vermindert	15 (6,3)	8 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	63 (26,6)	59 (24,1)
Hyponatriaemie	17 (7,2)	14 (5,7)
Hypokaliaemie	16 (6,8)	14 (5,7)
Appetit vermindert	12 (5,1)	7 (2,9)
Hypomagnesiaemie	4 (1,7)	10 (4,1)
Hyperkalzaemie	10 (4,2)	2 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (8,9)	14 (5,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (14,8)	18 (7,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (3,0)	24 (9,8)
Ausschlag	1 (0,4)	16 (6,5)
Gefaesserkrankungen	22 (9,3)	12 (4,9)

Tabelle 26: Häufige schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 237	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245
SOC ^b PT ^b		
a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Es ist unklar, ob bei Patientinnen und Patienten, die in der 2. Behandlungsphase der Studie wieder behandelt wurden, die während dieser 2. Behandlungsphase aufgetretenen UEs berücksichtigt wurden. d. ausschließlich der MedDRA PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer boesartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ ohne Zusammenhang mit der Behandlung CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS ≥ 1 ; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^b vs. Cetuximab + Chemotherapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N = 237	Cetuximab + Chemotherapie ^b N = 245
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^{d, e}	82 (34,6)	67 (27,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (5,1)	5 (2,0)
Neutropenie	4 (1,7)	3 (1,2)
Febrile Neutropenie	4 (1,7)	0 (0)
Thrombozytopenie	3 (1,3)	0 (0)
Anaemie	1 (0,4)	2 (0,8)
Herzerkrankungen	5 (2,1)	3 (1,2)
Myokardinfarkt	2 (0,8)	2 (0,8)
Herzstillstand	2 (0,8)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (1,3)	6 (2,4)
Tinnitus	2 (0,8)	3 (1,2)
Hypakusis	1 (0,4)	3 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (4,2)	8 (3,3)
Uebelkeit	2 (0,8)	2 (0,8)
Stomatitis	2 (0,8)	1 (0,4)
Diarrhoe	0 (0)	2 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (4,2)	9 (3,7)
Schleimhautentzündung	5 (2,1)	1 (0,4)
Tod	1 (0,4)	2 (0,8)
Ermuedung	0 (0)	3 (1,2)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,4)	5 (2,0)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,4)	3 (1,2)
Anaphylaktische Reaktion	0 (0)	2 (0,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	15 (6,3)	14 (5,7)
Pneumonie	6 (2,5)	5 (2,0)
Septischer Schock	4 (1,7)	2 (0,8)
Osteomyelitis	0 (0)	2 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	6 (2,4)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	5 (2,0)

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^b vs. Cetuximab + Chemotherapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N = 237	Cetuximab + Chemotherapie ^b N = 245
Untersuchungen	7 (3,0)	4 (1,6)
Kreatinin im Blut erhöht	4 (1,7)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,8)	3 (1,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,8)	2 (0,8)
Tumorblutung	2 (0,8)	2 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (3,8)	0 (0)
periphere sensorische Neuropathie	3 (1,3)	0 (0)
Synkope	2 (0,8)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (2,5)	5 (2,0)
akute Nierenschädigung	1 (0,4)	2 (0,8)
Nierenversagen	2 (0,8)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums	11 (4,6)	8 (3,3)
Pneumonitis	3 (1,3)	1 (0,4)
Aspirationspneumonie	4 (1,7)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,4)	2 (0,8)
Dyspnoe	2 (0,8)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	9 (3,7)
Ausschlag	0 (0)	6 (2,4)
Dermatitis akneiform	0 (0)	2 (0,8)
Gefaesserkrankungen	2 (0,8)	2 (0,8)

a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 0,8$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU
c. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
d. Es ist unklar, ob bei Patientinnen und Patienten, die in der 2. Behandlungsphase der Studie wieder behandelt wurden, die während dieser 2. Behandlungsphase aufgetretenen UEs berücksichtigt wurden.
e. ausschließlich der MedDRA PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer boesartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ ohne Zusammenhang mit der Behandlung

CPS: Combined Positive Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS ≥ 1 ; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang C – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Cetuximab + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)					
Morbidity					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^d)					
7 Punkte	232	n. e. [12,0; n. b.] 62 (26,7)	220	n. e. 62 (28,2)	0,91 [0,64; 1,29]; 0,591
10 Punkte	232	n. e. 54 (23,3)	220	n. e. 52 (23,6)	0,94 [0,64; 1,38]; 0,746
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. c. p-Wert: Wald-Test d. Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt bei der nächsten Erhebung. 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HPV: Humane Papillomviren; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS ≥ 1; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Anhang D – Subgruppenanalysen

D.1 – Forest Plot zu Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35): Mundtrockenheit

Pembrolizumab+Chemotherapie vs. Cetuximab+Chemotherapie
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen): Mundtrockenheit

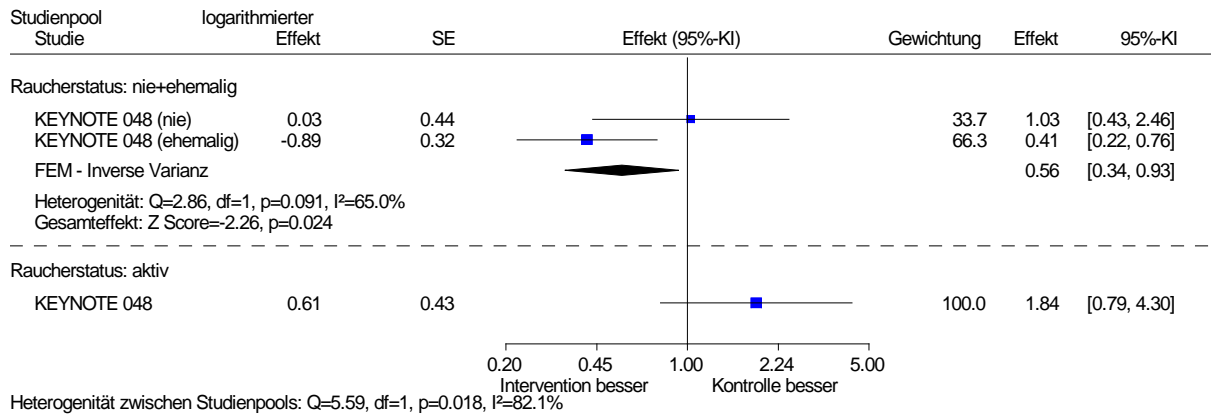


Abbildung 10: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (Raucherstatus nie und ehemalig) Studie KEYNOTE 048 (Datenschnitt: 25.02.2019)

D.2 – Ergänzende Darstellung zu Subgruppenanalysen zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 29: Subgruppen (Nebenwirkungen), – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Cetuximab + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^c
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)						
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen) ^d						
Klebriger Speichel						
PD-L1-Status						
TPS < 50 %	168	n. e. 31 (18,5)	161	n. e. [11,1; n. b.] 34 (21,1)	0,80 [0,49; 1,31]	0,369
TPS \geq 50 %	62	n. e. [5,2; n. b.] 19 (30,6)	59	n. e. 11 (18,6)	2,21 [1,04; 4,70]	0,039
Gesamt					Interaktion:	0,026 ^e
PD-L1-Status						
CPS < 20 %	109	n. e. 19 (17,4)	117	n. e. [11,1; n. b.] 24 (20,5)	0,84 [0,46; 1,54]	0,572
CPS \geq 20 %	120	n. e. 30 (25,0)	101	n. e. 21 (20,8)	1,42 [0,81; 2,51]	0,223
Gesamt					Interaktion:	0,213 ^e
Nebenwirkungen						
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)						
PD-L1-Status						
TPS < 50 %	173	n. e. 9 (5,2)	180	n. e. [14,7 ^f ; n. b.] 24 (13,3)	0,32 [0,15; 0,69] ^g	0,004
TPS \geq 50 %	64	n. e. 5 (7,8)	65	n. e. 3 (4,6)	1,66 [0,40; 6,94] ^g	0,490
Gesamt					Interaktion:	0,046 ^e
PD-L1-Status						
CPS < 20 %	114	n. e. 4 (3,5)	128	n. e. 15 (11,7)	0,25 [0,08; 0,75] ^g	0,014
CPS \geq 20 %	122	n. e. 10 (8,2)	115	n. e. 12 (10,4)	0,67 [0,29; 1,58] ^g	0,364
Gesamt					Interaktion:	0,160 ^e

Tabelle 29: Subgruppen (Nebenwirkungen), – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Cetuximab + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^c
<p>a. Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU b. Falls nicht anders angegeben: HR und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1 Status. c. p-Wert: Wald-Test d. Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt bei der nächsten Erhebung. e. p-Wert: Q-Test f. eigene Berechnungen der Wochenangaben in Monate g. HR und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35; HPV: Humane Papillomviren; HR: Hazard Ratio; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation mit CPS \geq 1 %; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

**Anhang E – Ergänzende Darstellungen zu der Gesamtpopulation der Studie
KEYNOTE 048: häufige immunvermittelte UEs und schwere
immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)**

Tabelle 30: Häufige immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a, Gesamtpopulation

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 276	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 287
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)		
Gesamtrate immunvermittelte UEs^c	73 (26,4)	68 (23,7)
Hyperthyroidismus ^d	12 (4,3)	3 (1,0)
Hypothyreose ^e	44 (15,9)	18 (6,3)
Ueberempfindlichkeit	2 (0,7)	10 (3,5)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	3 (1,1)	17 (5,9)
Pneumonitis ^f	12 (4,3)	2 (0,7)
Ausschlag	1 (0,4)	17 (5,9)
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. MedDRA-Version 21.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Für Patientinnen und Patienten, die in der 2. Behandlungsphase der Studie wieder behandelt wurden (4 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Chemotherapiearm und keine im Cetuximab + Chemotherapiearm), sind die während dieser Phase aufgetretenen UEs nicht berücksichtigt. d. Diese Ereignisse basieren vollständig auf dem CTCAE-Grad 1. Der CTCAE-Grad 1 ist für dieses PT nicht patientenrelevant, da er hier definiert ist als „Asymptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt“ [23,51]. e. Für 14 (5,1 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm vs. 6 (2,1 %) im Vergleichsarm gehen Ereignisse basierend auf dem CTCAE-Grad 1 ein. Der CTCAE-Grad 1 ist für dieses PT nicht patientenrelevant, da er hier definiert ist als „Asymptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt“ [23,51]. f. Für 6 (2,2 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm vs. 0 (0,0 %) im Vergleichsarm gehen Ereignisse basierend auf dem CTCAE-Grad 1 ein. Der CTCAE-Grad 1 ist für dieses PT nicht patientenrelevant, da er hier definiert ist als „Asymptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt“ [23,51].</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 31: Schwere immunvermittelte UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Cetuximab + Chemotherapie^a, Gesamtpopulation

Studie PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 276	Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 287
KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019)		
Gesamtrate UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3^c$	15 (5,4 ^d)	30 (10,5 ^d)
Kolitis	1 (0,4)	2 (0,7)
Mikroskopische Kolitis	1 (0,4)	0 (0)
Autoimmune Hepatitis	1 (0,4)	0 (0)
Hypophysitis	1 (0,4)	0 (0)
Anaphylaktische Reaktion	0 (0)	2 (0,7)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,4) ^d	2 (0,7) ^d
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,4) ^d	3 (1,0) ^d
Autoimmunmyokarditis	1 (0,4)	0 (0)
Rhabdomyolyse	0 (0)	1 (0,3)
Pankreatitis akut	1 (0,4)	0 (0)
interstitielle Lungenerkrankung	2 (0,7) ^d	0 (0)
Pneumonitis	3 (1,1)	2 (0,7)
Pruritus	0 (0)	1 (0,3)
Ausschlag	1 (0,4)	17 (5,9)
Ausschlag generalisiert	1 (0,4)	0 (0)
Ausschlag makulo-papuloes	0 (0)	1 (0,3)
<p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. MedDRA-Version 21.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Für Patientinnen und Patienten, die in der 2. Behandlungsphase der Studie wieder behandelt wurden (4 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Chemotherapiearm und keine im Cetuximab + Chemotherapiearm), sind die während dieser Phase aufgetretenen UEs nicht berücksichtigt. d. eigene Berechnung</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?