



IQWiG-Berichte – Nr. 888

**Pembrolizumab
(Plattenepithelkarzinom der
Kopf-Hals-Region,
Monotherapie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-100
Version: 1.0
Stand: 27.02.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.12.2019

Interne Auftragsnummer

A19-100

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
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

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

Keywords: Pembrolizumab, 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 | 10 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 11 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 11 |
| 2.3.2 Studiencharakteristika | 11 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 26 |
| 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte | 26 |
| 2.4.2 Verzerrungspotenzial..... | 28 |
| 2.4.3 Ergebnisse | 30 |
| 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren | 37 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 41 |
| 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 41 |
| 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 46 |
| 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien | 49 |
| 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 50 |
| 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)..... | 50 |
| 2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) | 50 |
| 2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) | 50 |
| 2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung..... | 50 |
| 2.7.3.2 Studienpool | 51 |
| 2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) | 51 |
| 2.7.4.1 Studiendesign und Population | 51 |
| 2.7.4.2 Verzerrungspotenzial | 52 |
| 2.7.4.3 Ergebnisse | 53 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.7.4.3.1 | Methodik der Informationssynthese und -analyse | 53 |
| 2.7.4.3.2 | Berücksichtigte Endpunkte | 54 |
| 2.7.4.3.3 | Studienergebnisse..... | 62 |
| 2.7.4.3.4 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 62 |
| 2.7.5 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) | 63 |
| 2.7.6 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) | 63 |
| 2.7.7 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)..... | 63 |
| 2.7.8 | Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)..... | 63 |
| 2.7.8.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise..... | 63 |
| 2.7.8.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 64 |
| 2.7.9 | Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) | 65 |
| 2.7.9.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 65 |
| 2.7.9.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen | 65 |
| 2.7.9.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... | 65 |
| 2.7.9.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 65 |
| 3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... | 66 |
| 3.1 | Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | 66 |
| 3.1.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 66 |
| 3.1.2 | Therapeutischer Bedarf | 66 |
| 3.1.3 | Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 66 |
| 3.1.4 | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 69 |
| 3.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..... | 69 |
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 70 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 72 |
| 3.2.3 | Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 74 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 74 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 75 |

| | | |
|--|---|------------|
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 77 |
| 3.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 77 |
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 79 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 79 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 79 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 81 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 82 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 84 |
| 5 | Literatur | 86 |
| Anhang A – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)..... | | |
| | | 91 |
| A.1 | – Mortalität (Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [CPS ≥ 1]) | 91 |
| A.2 | – Nebenwirkungen (Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [CPS ≥ 1])..... | 92 |
| Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen..... | | |
| | | 98 |
| Anhang C – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | | |
| | | 106 |
| Anhang D – Ergänzende Darstellung zu Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben | | |
| | | 107 |
| Anhang E – Ergänzende Darstellung zu der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 048: häufige immunvermittelte UEs und schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)..... | | |
| | | 108 |
| Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... | | |
| | | 110 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab | 3 |
| Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 9 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab | 10 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 11 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 12 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 14 |
| Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 18 |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 19 |
| Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 21 |
| Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen systemischen Folgetherapien ^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b | 23 |
| Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 25 |
| Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 27 |
| Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 28 |
| Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 30 |
| Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 33 |
| Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 39 |
| Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 43 |
| Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie ^a | 46 |
| Tabelle 20: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 48 |
| Tabelle 21: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 80 |
| Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 81 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient..... | 82 |
| Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 99 |
| Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 102 |
| Tabelle 26: Häufige schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 103 |
| Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^b | 104 |
| Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 106 |
| Tabelle 29: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a | 107 |
| Tabelle 30: Häufige immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a , Gesamtpopulation..... | 108 |
| Tabelle 31: Schwere immunvermittelte UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a , Gesamtpopulation..... | 109 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 91 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 92 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 92 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 93 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 93 |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 94 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 94 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 95 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 95 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 96 |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für Untersuchungen (SOC, UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 96 |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie | 97 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| AUC | Fläche unter der Kurve |
| CPS | Combined Positive Score |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| 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 |
| HR | Hazard Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| PD-1 | Programmed Cell Death 1 |
| PD-L1 | Programmed Cell Death-Ligand 1 |
| PFS | progressionsfreies Überleben |
| 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 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 A) 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 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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 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

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|--|
| Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^b | <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. 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>b. 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-Fluorouracil (5-FU) oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA. Die Vergleichstherapie wird im Folgenden als Cetuximab + Chemotherapie bezeichnet.

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 301 (Pembrolizumab) 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 (257 im Pembrolizumab-Arm bzw. 255 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 unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Verzerrungspotenzial

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 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 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 Patienten/Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis) 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. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt ist auffällig, dass die Kaplan-Meier-Kurven einen sich kreuzenden Verlauf aufweisen: Dabei zeigt sich im Pembrolizumab-Arm in den ersten 7 Monaten ein stärkerer Abfall der Kaplan-Meier-Kurve als im Cetuximab + Chemotherapiearm. Etwa 8 Monate nach Studienbeginn kreuzen sich die Kaplan-Meier-Kurven, erst anschließend kommt der Vorteil für Pembrolizumab zustande. Dies deutet darauf hin, dass möglicherweise eine Effektmodifikation vorliegt.

Bei der Untersuchung von Subgruppen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus. Kaplan-Meier-Kurven für die entsprechenden Subgruppen liegen im Dossier nicht vor.

Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Erwachsene mit einer metastasierenden Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Erwachsene mit einer (nicht resezierbaren) rezidivierenden Erkrankung zeigt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 [EORTC QLQ-C30] und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35 [EORTC QLQ-H&N35])

Für die Symptomatik, erhoben anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des für Kopf- und Halstumoren spezifischen Instruments EORTC QLQ-H&N35, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) und EORT QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)

Für gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen), liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen**Schwerwiegende UEs (SUEs)**

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

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

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

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. Dabei wird nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region Europa berücksichtigt, da diese für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblich ist. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Paronychie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Paronychie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pembrolizumab. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials wird bei diesen Endpunkten auf eine Herabstufung der Ergebnissicherheit verzichtet. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Asthenie, Schwindelgefühl, Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Hypomagnesiämie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Asthenie, Schwindelgefühl, Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Hypomagnesiämie (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab 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 des Wirkstoffs Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive Effekte, teilweise nur für Subgruppen, und ein negativer Effekt, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt bzw. Hinweis und mit unterschiedlichem Ausmaß.

Die positiven Effekte im Gesamtüberleben zeigen sich nur bei Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach dem Krankheitsstatus.

Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung

Für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierenden Krankheitsstatus zeigen sich positive Effekte im Gesamtüberleben. Für die Subgruppen liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor welche jedoch zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens notwendig sind. Grund hierfür ist der sich kreuzende Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation. Inwiefern das Merkmal Krankheitsstatus einen erklärenden Faktor für diesen Verlauf darstellt, bleibt – basierend auf den vorgelegten Daten – unklar und somit auch, ob das dargestellte Hazard Ratio (HR) den Effekt im gesamten Beobachtungszeitraum adäquat abbildet. Aus diesem Grund ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung nicht quantifizierbar.

Für Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung zeigen sich zudem weitere positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, teilweise mit dem Ausmaß erheblich. Diesen positiven Effekten steht ein höherer Schaden mit dem Ausmaß gering in dem spezifischen UE schwere Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) gegenüber. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für Symptomatik liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte, die durch den negativen Effekt nicht infrage gestellt werden. Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber (aufgrund der Vorteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen) mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patientinnen und Patienten mit rezidivierender Erkrankung

Für Patientinnen und Patienten mit einem (nicht resezierbaren) rezidivierenden Krankheitsstatus zeigen sich positive Effekte, jedoch ausschließlich in den Endpunktkategorien schwerwiegende /

schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Diesen positiven Effekten steht (wie auch bei Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung) ein höherer Schaden mit dem Ausmaß gering in dem spezifischen UE schwere Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) gegenüber. Zudem ist zu beachten, dass für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für Symptomatik keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen.

Insgesamt ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Krankheitsstatus ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | 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) ^b | 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) | |
| mit metastasierendem Krankheitsstatus | <i>oder</i> Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ^c |
| mit rezidivierendem Krankheitsstatus | | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c |

a. 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.

b. 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].

c. 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 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

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|---|
| Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ^b | <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. 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>b. 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-Fluorouracil (5-FU) oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA. Die Vergleichstherapie wird im Folgenden als Cetuximab + Chemotherapie bezeichnet.

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

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (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 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 ≥ 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 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) Pembrolizumab + Chemotherapie ^a (N = 281) ^d Cetuximab + Chemotherapie ^a (N = 300) davon relevante / vom pU ausgewertete Teilpopulation ^e : Pembrolizumab (n = 257) Cetuximab + Chemotherapie ^a (n = 255) | 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 ^{f, g} Beobachtung ^h : 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 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 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. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1)</p> <p>f. Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm 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>g. 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>h. 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; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p> | | | | | | |

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

| Studie | Intervention | Vergleich |
|-------------|---|--|
| KEYNOTE 048 | Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen, für maximal 24 Monate | Cetuximab 400 mg/m ² KOF i. v. (Initialdosis) am Tag 1 des 1. Zyklus, danach 250 mg/m ² KOF wöchentlich, für maximal 24 Monate + ▪ Cisplatin ^b 100 mg/m ² KOF i. v. alle 3 Wochen, für maximal 6 Zyklen <i>oder</i> ▪ Carboplatin ^b AUC 5 i. v., alle 3 Wochen, für maximal 6 Zyklen + 5-FU 1000 mg/m ² KOF/Tag i. v. Dauerinfusion an Tag 1–4 eines Zyklus, alle 3 Wochen, für maximal 6 Zyklen |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassung nicht erlaubt ▪ Unterbrechung oder Therapieabbruch bei UEs gemäß Fachinformation | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassung, Unterbrechung oder Therapieabbruch für Cetuximab, Carboplatin, Cisplatin und 5-FU 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 | |
| | <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) ▪ 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 | |

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

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--|-----------|
| | a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. Beim Auftreten von Unverträglichkeiten konnte von Cisplatin auf Carboplatin gewechselt werden. | |
| 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 | | |

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.

301 Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Pembrolizumab, 281 einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie 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. $\geq 50\%$) 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.

Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung sind die Studienarme mit Pembrolizumab sowie mit Cetuximab + Chemotherapie relevant; der Studienarm mit Pembrolizumab + Chemotherapie 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].

Der pU legt Auswertungen für diese Teilpopulation vor (257 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm vs. 255 im Cetuximab + Chemotherapiearm). Im Weiteren wird nur noch auf die relevante Teilpopulation eingegangen, sofern nichts anders angegeben ist.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Pembrolizumab erfolgte gemäß Fachinformation [4,5]. 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, 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 [7-10].

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 unerwünschten Ereignissen (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 Prüfarztes bzw. der Patientin oder des Patienten. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte des Weiteren für maximal 24 Monate, wobei Patientinnen und Patienten, die Pembrolizumab erhalten hatten, bei Erfüllung definierter Kriterien zusätzlich eine 2. Behandlung von bis zu 1 Jahr mit Pembrolizumab 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 behandelt worden waren und dass (im Laufe der

Studie) ein vollständiges Ansprechen auf Pembrolizumab – beurteilt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 – vorlag. Eine solche Therapie in der 2. Behandlungsphase erhielten sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der relevanten Teilpopulation jeweils 3 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, während die Behandlung mit Carboplatin bzw. Cisplatin und 5-FU nach spätestens 6 Zyklen à 3 Wochen beendet 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 vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

| Studie | Geplante Nachbeobachtung |
|---|---|
| Endpunktkategorie | |
| Endpunkt | |
| KEYNOTE 048 | |
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintritt |
| Morbidität | |
| Symptomatik (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 | bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b |
| SUEs und alle immunvermittelten UEs | 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</p> <p>b. Diese Angaben gelten für die 1. Behandlungsphase der Studie (maximale Behandlungsdauer 24 Monate), in der 2. Behandlungsphase wurde die Beobachtung wiederaufgenommen. 3 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 vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristika Kategorie | Pembrolizumab N = 257 | Cetuximab + Chemotherapie^a N = 255 |
|---|--|--|
| KEYNOTE 048 | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 61 (10) | 61 (10) |
| Geschlecht [w / m], % | 19 / 81 | 14 / 86 |
| Abstammung, n (%) | | |
| weiß | 188 (73,2) | 189 (74,1) |
| nicht weiß | 67 (26,1) | 65 (25,5) |
| fehlend | 2 (0,8) | 1 (0,4) |
| Region, n (%) | | |
| Nordamerika | 68 (26,5) | 54 (21,2) |
| Europa | 74 (28,8) | 92 (36,1) |
| Rest der Welt | 115 (44,7) | 109 (42,7) |
| Raucherstatus, n (%) | | |
| nie | 59 (23,0) | 61 (23,9) |
| ehemalig | 154 (59,9) | 156 (61,2) |
| aktiv | 44 (17,1) | 36 (14,1) |
| fehlend | 0 (0,0) | 2 (0,8) |
| ECOG-PS, n (%) | | |
| 0 | 104 (40,5) | 101 (39,6) |
| 1 | 153 (59,5) | 154 (60,4) |
| HPV-Status, n (%) | | |
| positiv | 54 (21,0) | 55 (21,6) |
| negativ | 203 (79,0) | 200 (78,4) |
| PD-L1 TPS Status, n (%) | | |
| TPS < 50 % | 190 (73,9) | 189 (74,1) |
| TPS ≥ 50 % | 67 (26,1) | 66 (25,9) |
| PD-L1 CPS Status, n (%) | | |
| CPS < 20 | 123 (47,9) | 131 (51,4) |
| CPS ≥ 20 | 133 (51,8) | 122 (47,8) |
| fehlend | 1 (0,4) | 2 (0,8) |
| Krankheitsstatus, n (%) | | |
| metastasierend | 179 (69,6) | 168 (65,9) |
| rezidivierend | 75 (29,2) | 84 (32,9) |
| anderer | 3 (1,2) | 3 (1,2) |
| Vorliegen von Hirnmetastasen, n (%) | 1 (0,4) | 1 (0,4) |

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

| Studie Charakteristika Kategorie | Pembrolizumab N = 257 | Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 255 |
|--|--------------------------------|--|
| Krankheitsstadium, n (%) | | |
| II | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| III | 10 (3,9) | 11 (4,3) |
| IVA | 56 (21,8) | 57 (22,4) |
| IVB | 11 (4,3) | 18 (7,1) |
| IVC | 179 (69,6) | 168 (65,9) |
| Lokalisation des Primärtumors ^b , n (%) | | |
| Mundhöhle | 75 (29,2) | 80 (31,4) |
| Larynx | 57 (22,2) | 53 (20,8) |
| Hypopharynx | 34 (13,2) | 32 (12,5) |
| Oropharynx | 97 (37,7) | 94 (36,9) |
| Zeit seit vorheriger systemischer Therapie [Monate] ^c | | |
| MW (SD) | 26,6 (33,8) ^d | 27,8 (27,8) ^d |
| Median [Q1; Q3] | 16,7 [11,2; 26,8] ^d | 20,6 [11,5; 33,2] ^d |
| Zeit seit vorheriger platinhaltiger Therapie [Monate] ^e | | |
| MW (SD) | 24,8 (22,2) ^d | 28,3 (28,4) ^d |
| Median [Q1; Q3] | 16,8 [11,6; 27,5] ^d | 19,2 [11,5; 34,9] ^d |
| Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung [Monate] | | |
| MW (SD) | 37,7 (56,5) | 31,0 (36,4) |
| Median [Q1; Q3] | 19,4 [11,5; 39,7] | 20,1 [11,7; 38,5] |
| Therapieabbruch ^{f, g} , n (%) | 225 (87,9) | 238 (97,1) |
| Studienabbruch ^{g, h} , n (%) | 12 (4,7) | 16 (6,3) |
| <p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. Für eine Patientin oder einen Patienten waren mehrere Lokalisationen möglich.</p> <p>c. Die Angaben basieren auf 130 (50,6 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm bzw. 125 (49,0 %) im Cetuximab + Chemotherapiearm.</p> <p>d. eigene Berechnungen der Tagesangaben in Monate</p> <p>e. Die Angaben basieren auf 112 (43,6 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm bzw. 120 (47,1 %) im Cetuximab + Chemotherapiearm.</p> <p>f. Insgesamt haben zum Datenschnitt vom 25.02.2019 im Pembrolizumab-Arm 31 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 7 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.</p> <p>g. Datenschnitt: 25.02.2019</p> <p>h. ohne Todesfälle; Abbruchgrund war jeweils: „Rücknahme der Einverständniserklärung“</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 \geq 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 16 % aktiv rauchten. Jeweils gut 2 Drittel der relevanten Teilpopulation hatten einen metastasierenden und knapp 1 Drittel einen rezidivierenden Krankheitsstatus. In beiden Studienarmen waren je 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 vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

| Studie | Pembrolizumab N = 257 | Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 255 |
|---|--------------------------|---|
| Dauer Studienphase | | |
| Endpunktkategorie | | |
| KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019) | | |
| Behandlungsdauer [Monate] ^b | | |
| Median [Q1; Q3] | 3,70 [1,45; 8,54] | 4,86 [2,33; 7,39] |
| Mittelwert (SD) | 6,82 (7,48) | 6,14 (6,66) |
| Beobachtungsdauer [Monate] | | |
| Gesamtüberleben | | |
| Median [Q1; Q3] | 12,2 [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] | 4,68 [2,43; 9,45] | 5,85 [3,32; 8,38] |
| Mittelwert (SD) | 7,74 (7,53) | 7,03 (6,60) |
| SUEs ^{b, c} | | |
| Median [Q1; Q3] | 6,44 [4,34; 11,27] | 7,52 [4,86; 9,99] |
| Mittelwert (SD) | 9,25 (7,84) | 8,46 (6,57) |
| a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU | | |
| b. Angaben für die Patientinnen und Patienten, die die mindestens 1 Gabe der jeweiligen Medikation erhielten: Pembrolizumab N = 256, 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; ITT: Intention to treat; 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 | | |

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 erhielten im Interventionsarm 119 (46,3 %) Patientinnen und Patienten als erste Folgebehandlung eine systemische Folgetherapie und 20 (7,8 %) Patientinnen und Patienten als erste Folgebehandlung eine Radiotherapie. Im Vergleichsarm waren es jeweils 128 (50,2 %) bzw. 19 (7,5 %) Patientinnen und Patienten. 1 Patientin oder Patient pro Studienarm erhielt 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 vs. Cetuximab + Chemotherapie^b (mehreseitige Tabelle)

| Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) | |
|--|---|--|
| | Pembrolizumab N = 257 | Cetuximab + Chemotherapie ^b N = 255 |
| KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019) | | |
| Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 systemischen Folgetherapie | 119 (46,3) | 128 (50,2) |
| Chemotherapie | 110 (92,4 ^c) | 93 (72,7 ^c) |
| Paclitaxel | 51 (42,9 ^c) | 44 (34,4 ^c) |
| Carboplatin | 53 (44,5 ^c) | 25 (19,5 ^c) |
| Fluorouracil | 53 (44,5 ^c) | 13 (10,2 ^c) |
| Cisplatin | 48 (40,3 ^c) | 12 (9,4 ^c) |
| Docetaxel | 17 (14,3 ^c) | 29 (22,7 ^c) |
| Methotrexat | 15 (12,6 ^c) | 11 (8,6 ^c) |
| Capecitabin | 10 (8,4 ^c) | 3 (2,3 ^c) |
| Gemcitabin | 10 (8,4 ^c) | 2 (1,6 ^c) |
| Gimeracil (+) Oteracil (+) Tegafur | 7 (5,9 ^c) | 0 (0) |
| Vinorelbin | 2 (1,7 ^c) | 2 (1,6 ^c) |
| Bleomycin | 1 (0,8 ^c) | 2 (1,6 ^c) |
| Cyclophosphamid | 0 (0) | 1 (0,8 ^c) |
| Epirubicin | 1 (0,8 ^c) | 0 (0) |
| Gimeracil | 1 (0,8 ^c) | 1 (0,8 ^c) |
| Hydroxyurea | 1 (0,8 ^c) | 0 (0) |
| Mitomycin | 1 (0,8 ^c) | 0 (0) |
| Nedaplatin | 1 (0,8 ^c) | 0 (0) |
| Tegafur | 1 (0,8 ^c) | 1 (0,8 ^c) |
| Vincristin | 1 (0,8 ^c) | 0 (0) |
| EGFR Inhibitor | 59 (49,6 ^c) | 18 (14,1 ^c) |
| Cetuximab | 57 (47,9 ^c) | 18 (14,1 ^c) |
| Afatinib | 2 (1,7 ^c) | 0 (0) |
| Tarloxotinib Bromid | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Immun-Checkpoint-Inhibitoren | 16 (13,4 ^c) | 62 (48,4 ^c) |
| Nivolumab | 8 (6,7 ^c) | 35 (27,3 ^c) |
| Pembrolizumab | 9 (7,6 ^c) | 16 (12,5 ^c) |
| Durvalumab | 1 (0,8 ^c) | 7 (5,5 ^c) |
| Tremelimumab | 0 (0) | 3 (2,3 ^c) |
| Atezolizumab | 1 (0,8 ^c) | 1 (0,8 ^c) |
| Avelumab | 0 (0) | 1 (0,8 ^c) |
| Cemiplimab | 0 (0) | 1 (0,8 ^c) |
| Enoblituzumab | 1 (0,8 ^c) | 0 (0) |
| Ipilimumab | 1 (0,8 ^c) | 1 (0,8 ^c) |

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

| Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) | |
|---|---|--|
| | Pembrolizumab N = 257 | Cetuximab + Chemotherapie ^b N = 255 |
| Kinase Inhibitor | 5 (4,2 ^c) | 1 (0,8 ^c) |
| Palbociclib | 3 (2,5 ^c) | 0 (0) |
| ATR Serine /Threonine Kinase Inhibitor (unspezifiziert) | 1 (0,8 ^c) | 1 (0,8 ^c) |
| Amcasertib | 1 (0,8 ^c) | 0 (0) |
| Andere | 2 (1,7 ^c) | 4 (1,6 ^c) |
| CXCR2 Inhibitor (unspezifiziert) | 0 (0) | 1 (0,8 ^c) |
| L-006097405 | 0 (0) | 1 (0,8 ^c) |
| antineoplastisch (unspezifiziert) | 1 (0,8 ^c) | 0 (0) |
| Bevacizumab | 1 (0,8 ^c) | 1 (0,8 ^c) |
| Prüfpräparat (unspezifiziert) | 0 (0) | 1 (0,8 ^c) |
| Andere Immuntherapien | 2 (1,7 ^c) | 3 (2,3 ^c) |
| anti-ICOS monoklonaler Antikörper (unspezifiziert) | 1 (0,8 ^c) | 0 (0) |
| Axalimogene Filolisbac | 1 (0,8 ^c) | 0 (0) |
| Epacadostat | 0 (0) | 1 (0,8 ^c) |
| mRNA-Impfstoff | 1 (0,8 ^c) | 0 (0) |
| Talimogen laherparepvec | 0 (0) | 1 (0,8 ^c) |
| Utomilumab | 0 (0) | 1 (0,8 ^c) |

a. Die Angaben zu den spezifischen systemischen Folgetherapien beziehen sich gemäß Studienbericht entgegen der Angabe des pU in Modul 4 A 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.

b. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU

c. eigene Berechnung, bezogen auf Patientinnen und Patienten mit (mindestens) einer krankheitsbezogenen antineoplastischen Therapie nach Abbruch der Studienmedikation

5-FU: 5-Fluorouracil; ATR: Ataxia telangiectasia and Rad3 related; CXCR2: CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 2; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; ICOS: induzierbarer Kostimulator (inducible co-stimulator molecule); mRNA: Messenger-RNA; 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; RNA: Ribonukleinsäure

In der Studie KEYNOTE 048 erhielten im Anschluss an eine Therapie mit Cetuximab + Chemotherapie knapp 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 (Zweitlinie und höher) 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 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 A) 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 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) und | Weitere spezifische UEs ^b | |
| KEYNOTE 048 | ja | nein ^c | ja | nein ^c | ja | ja | ja | ja | ja | |

a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU

b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Paronychie (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)“, „Asthenie (PT, UEs)“, „Schwindelgefühl (PT, UEs)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Untersuchungen (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Hypomagnesiämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“

c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung

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

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab 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 | _{-d} | H ^{e, f} | _{-d} | H ^g | H ^e | H ^g | H ^g | H ^{e, g, h} |
| <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])“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)“, „Asthenie (PT, UEs)“, „Schwindelgefühl (PT, UEs)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Untersuchungen (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „Hypomagnesiämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“, „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. keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).</p> <p>e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (im Falle von UEs betrifft dieser Aspekt ausschließlich nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs).</p> <p>f. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten</p> <p>g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>h. bedeutsamer Unterschied in der medianen Beobachtungsdauer zwischen dem Interventionsarm (4,68 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.

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.

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), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Asthenie, Schwindelgefühl, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3), Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Hypomagnesiämie (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 Beobachtungsdauern zwischen Kontroll- und Interventionsarm führen in den für PTs verwendeten Auswertungen (basierend auf der Anzahl an Patienten und Patientinnen mit mindestens einem Ereignis) zusätzlich zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Zusätzlich trägt bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Asthenie sowie Schwindelgefühl die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zum hohen Verzerrungspotenzial bei.

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 von Pembrolizumab mit Cetuximab + Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierendem ($CPS \geq 1$) 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 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 vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Pembrolizumab | | Cetuximab + Chemotherapie ^a | | Pembrolizumab 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 | 257 | 12,3 [10,8; 14,3] 197 (76,7) | 255 | 10,3 [9,0; 11,5] 229 (89,8) | 0,74 [0,61; 0,90]; 0,003 |
| Morbidität | | | | | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) | | | keine verwertbaren Daten | | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen) | | | keine verwertbaren Daten | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) | | | keine verwertbaren Daten | | |
| (EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)) | | | keine verwertbaren Daten | | |

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

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Pembrolizumab | | Cetuximab + Chemotherapie ^a | | Pembrolizumab 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 (%) | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| <i>UEs (ergänzend dargestellt)</i> | 256 | 0,5 [0,3; 0,6] ^d 248 (96,9) | 245 | 0,4 [0,1; 0,1] ^d 244 (99,6) | – |
| SUEs | 256 | 21,4 [9,7; n. b.] ^d 106 (41,4) | 245 | 10,6 [5,2; n. b.] ^d 121 (49,4) | 0,78 [0,60; 1,02] ^e ; 0,067 |
| schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | 256 | 5,5 [3,2; 9,0] ^d 140 (54,7) | 245 | 0,9 [0,7; 1,2] ^d 203 (82,9) | 0,41 [0,33; 0,51] ^e ; < 0,001 |
| Abbruch wegen UEs | 256 | n. e. 30 (11,7) | 245 | 39,3 [39,3; n. b.] ^d 67 (27,3) | 0,39 [0,25; 0,60] ^e ; < 0,001 |
| <i>immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)^f</i> | 256 | 10,4 [9,0; 21,4] ^d 81 (31,6) | 245 | n. e. 59 (24,1) | – |
| immunvermittelte SUEs | 256 | n. e. 18 (7,0) | 245 | n. e. 10 (4,1) | 1,66 [0,76; 3,61] ^e ; 0,204 |
| immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | 256 | n. e. 21 (8,2) | 245 | n. e. 27 (11,0) | 0,65 [0,36; 1,16] ^e ; 0,142 |
| Paronychie (PT, UEs) | 256 | k. A. 1 (0,4) | 245 | k. A. 30 (12,2) | RR: 0,03 [0,0; 0,23] ^g ; < 0,001 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | 256 | n. e. 10 (3,9) | 245 | n. e. 24 (9,8) | 0,37 [0,17; 0,77] ^e ; 0,008 |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs) | 256 | n. e. 21 (8,2) | 245 | n. e. [33,3; n. b.] ^d 44 (18,0) | 0,44 [0,26; 0,75] ^e ; 0,002 |
| Asthenie (PT, UEs) | 256 | k. A. 13 (5,1) | 245 | k. A. 32 (13,1) | RR: 0,39 [0,21; 0,72] ^g ; 0,002 |
| Schwindelgefühl (PT, UEs) | 256 | k. A. 12 (4,7) | 245 | k. A. 29 (11,8) | RR: 0,40 [0,21; 0,76] ^g ; 0,004 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | 256 | n. e. 15 (5,9) | 245 | n. e. 90 (36,7) | 0,13 [0,08; 0,23] ^e ; < 0,001 |
| Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | 256 | k. A. 12 (4,7) | 245 | k. A. 36 (14,7) | RR: 0,32 [0,17; 0,60] ^g ; < 0,001 |

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

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Pembrolizumab | | Cetuximab + Chemotherapie ^a | | Pembrolizumab 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 (%) | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | 256 | n. e. 18 (7,0) | 245 | n. e. 42 (17,1) | 0,38 [0,22; 0,67] ^e ; < 0,001 |
| Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | 256 | k. A. 4 (1,6) | 245 | k. A. 13 (5,3) | RR: 0,29 [0,10; 0,89] ^e ; 0,022 |
| Untersuchungen (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) ^h | 256 | n. e. 26 (10,2) | 245 | n. e. 55 (22,4) | 0,42 [0,26; 0,67] ^e ; < 0,001 |
| Hypomagnesiämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | 256 | k. A. 0 (0) | 245 | k. A. 10 (4,1) | RR: 0,05 [0,00; 0,77] ^e ; 0,001 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | 256 | n. e. 33 (12,9) | 245 | n. e. 18 (7,3) | 1,82 [1,02; 3,24] ^e ; 0,042 |

a. Carboplatin + 5-FU 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. War die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, wurden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus → HPV-Status → PD-L1-Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 betrug.
c. p-Wert: Wald-Test
d. eigene Berechnungen der Wochenangaben in Monate
e. HR und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell
f. zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2
g. eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test; CSZ-Methode nach [14])
h. Darin enthalten sind folgende PTs mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“.
5-FU: 5-Fluorouracil; 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

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

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Pembrolizumab | | | Cetuximab + Chemotherapie ^a | | | Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^c |
|--|----------------|---------------------------------------|-------------------------------|---|---------------------------------------|-------------------------------|--|
| | 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 | | | | | | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d | 192 | 68 (18,5) | 72,5 (18,4) | 185 | 66,5 (19,9) | 72 (16,8) | 0,50 [-3,07; 4,07]; 0,783 |
| <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; 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 \geq 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. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt ist auffällig, dass die Kaplan-Meier-Kurven einen sich kreuzenden Verlauf aufweisen (siehe Abschnitt A.1, Abbildung 1): Dabei zeigt sich im Pembrolizumab-Arm in den ersten 7 Monaten ein stärkerer Abfall der Kaplan-Meier-Kurve als im Cetuximab + Chemotherapiearm. Etwa 8 Monate nach Studienbeginn kreuzen sich die Kaplan-Meier-Kurven, erst anschließend kommt der Vorteil für Pembrolizumab zustande. Dies deutet darauf hin, dass möglicherweise eine Effektmodifikation vorliegt.

Bei der Untersuchung von Subgruppen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus (siehe Abschnitt 2.4.4). Kaplan-Meier-Kurven für die entsprechenden Subgruppen liegen im Dossier nicht vor.

Aus der Effektmodifikation ergibt sich für Erwachsene mit einer metastasierenden Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Erwachsene mit einer rezidivierenden Erkrankung zeigt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Gesamtüberleben in der gesamten relevanten Teilpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Symptomatik, erhoben anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse zu den Auswertungen über die Zeit bis zur 1. bestätigten Verschlechterung heranzieht. Auf Basis dieser Ergebnisse und der übrigen Endpunkte zur Morbidität leitet der pU insgesamt für die Morbidität einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35)

Für die Symptomatik, erhoben anhand der Symptomskalen des für Kopf- und Halstumoren spezifischen Instruments EORTC QLQ-H&N35, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 die Ergebnisse zu den Auswertungen über die Zeit bis zur 1. bestätigten Verschlechterung heranzieht. Auf Basis dieser Ergebnisse und der übrigen Endpunkte zur Morbidität leitet der pU insgesamt für die Morbidität einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser ebenfalls keinen Vor- oder Nachteil für diesen Endpunkt ableitet, hierfür zieht der pU jedoch die Auswertungen über die Zeit bis zur 1. bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte bzw. um ≥ 10 Punkte heran. Auf Basis dieser Ergebnisse und der übrigen Endpunkte zur Morbidität leitet der pU insgesamt für die Morbidität einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala globaler Gesundheitsstatus) und EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)

Für gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen), liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insofern, als dass dieser ebenfalls einen Zusatznutzen für diese Endpunkte als nicht belegt ansieht, jedoch zieht er hierfür die Auswertungen über die Zeit bis zur 1. bestätigten Verschlechterung heran und ordnet 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:

Für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen sieht der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dabei stützt er sich auf die Ergebnisse zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs. Weiterhin verweist er darauf, dass bei 20 SOC's signifikante Ergebnisse zugunsten von Pembrolizumab vorliegen, während nur 2 SOC's zum Nachteil von Pembrolizumab auftreten. Auf Ebene der einzelnen Endpunkte macht der pU jedoch keine Aussage zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines gegebenenfalls vorhandenen höheren oder geringeren Schadens.

SUEs

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

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (siehe Abschnitt 2.4.4) vor. Dabei wird nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region Europa berücksichtigt, da diese für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblich ist. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Paronychie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Paronychie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pembrolizumab. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials wird bei diesen Endpunkten auf eine Herabstufung der Ergebnissicherheit verzichtet (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Asthenie, Schwindelgefühl, Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Hypomagnesiämie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Asthenie, Schwindelgefühl, Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Hypomagnesiämie (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab 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 / ehemals / 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 (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

| Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe | Pembrolizumab | | Cetuximab + Chemotherapie ^a | | Pembrolizumab 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) | | | | | | |
| Mortalität | | | | | | |
| Gesamtüberleben | | | | | | |
| Krankheitsstatus | | | | | | |
| metastasierend | 179 | 13,1 [10,8; 16,8] 132 (73,7) | 168 | 9,7 [8,5; 11,2] 153 (91,1) | 0,62 [0,49; 0,79] | < 0,001 |
| rezidivierend | 75 | 11,5 [7,8; 13,0] 64 (85,3) | 84 | 12,1 [9,2; 13,9] 74 (88,1) | 1,04 [0,74; 1,45] | 0,835 |
| Gesamt | | | | | Interaktion: | 0,016 ^d |
| Nebenwirkungen | | | | | | |
| schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | | | | | | |
| Geschlecht | | | | | | |
| männlich | 208 | 25,3 [14,1; 42,0] 113 (54,3) | 211 | 5,1 [4,1; 6,0] 170 (80,6) | 0,44 [0,35; 0,56] ^e | < 0,001 |
| weiblich | 48 | 18,3 [8,4; 93,1] 27 (56,3) | 34 | 2,0 [1,1; 2,4] 33 (97,1) | 0,22 [0,13; 0,39] ^e | < 0,001 |
| Gesamt | | | | | Interaktion: | 0,028 ^d |
| Abbruch wg. UEs | | | | | | |
| Region | | | | | | |
| Nordamerika | 68 | n. e. 3 (4,4) | 49 | n. e. [50,6; n. b.] 16 (32,7) | 0,12 [0,04; 0,42] ^e | < 0,001 |
| Europa | 73 | n. e. 6 (8,2) | 90 | n. e. [37,3; n. b.] 30 (33,3) | 0,20 [0,08; 0,48] ^e | < 0,001 |
| Rest der Welt | 115 | n. e. [93,1; n. b.] 21 (18,3) | 106 | n. e. [171,0; n. b.] 21 (19,8) | 0,94 [0,51; 1,74] ^e | 0,841 |
| Gesamt | | | | | Interaktion: | 0,001 ^d |
| a. Carboplatin + 5-FU 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. War die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, wurden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus → HPV-Status → PD-L1-Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 betrug. | | | | | | |
| c. p-Wert: Wald-Test | | | | | | |
| d. Q-Test | | | | | | |
| e. HR und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell | | | | | | |
| 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; 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 | | | | | | |

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale PD-L1-Status (CPS < 20 vs. CPS \geq 20) sowie Krankheitsstatus (metastasierend vs. rezidivierend) vor, auf die im Folgenden eingegangen wird.

PD-L1-Status

Für Patientinnen und Patienten mit CPS < 20 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben (siehe Anhang D, Tabelle 29). Für Patientinnen und Patienten mit CPS \geq 20 zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention. Dies spiegelt sich allerdings nicht in den Ergebnissen zum 2. untersuchten Merkmal zum PD-L1-Status (TPS < 50 % vs. TPS \geq 50 %) wider, zu dem sich keine Effektmodifikation zeigt.

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

Krankheitsstatus

Für Erwachsene mit einem metastasierenden Krankheitsstatus zeigt sich im Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab. Für Patientinnen und Patienten mit einem (nicht resezierbaren) rezidivierenden Krankheitsstatus zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied. In den Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zeigte sich ein kreuzender Verlauf (siehe Abschnitt 2.4.3 und Abschnitt A.1, Abbildung 1). Für die Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Krankheitsstatus liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor. Daher bleibt unklar, inwiefern das Merkmal Krankheitsstatus einen erklärenden Faktor für den Verlauf des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation darstellt oder ob sich auch in den Subgruppen vergleichbare Verläufe wiederfinden. Damit bleibt ebenso unklar, ob das dargestellte Hazard Ratio (HR) den Effekt im gesamten Beobachtungszeitraum adäquat abbildet. Das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung ist demnach nicht quantifizierbar. Daraus ergibt sich für Erwachsene mit einem metastasierenden Krankheitsstatus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit einem (nicht resezierbaren) rezidivierenden Krankheitsstatus gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Dabei zeigt sich sowohl für Frauen als auch für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In beiden Subgruppen stimmen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß mit den Ergebnissen in der gesamten relevanten Teilpopulation überein. In der vorliegenden Konstellation werden die Ergebnisse zu dieser Subgruppenanalyse daher als nicht relevant angesehen und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Im Folgenden werden für diesen Endpunkt ausschließlich die Ergebnisse für die gesamte relevante Teilpopulation betrachtet, in der sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Dabei zeigen sich sowohl für Patientinnen und Patienten aus Nordamerika als auch für Patientinnen und Patienten aus Europa statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten aus dem Rest der Welt zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Region Europa relevant, daher werden die Ergebnisse der anderen Regionen im Folgenden nicht weiter betrachtet. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

Abbruch wegen UEs

Es 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 Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs zugeordnet.

Der pU nimmt keine Zuordnung des Endpunkts Abbruch wegen UEs zu einer Endpunktkategorie vor.

immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

In die Endpunkte immunvermittelte SUEs bzw. immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) gehen per Definition ausschließlich schwerwiegende bzw. schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein. Aus diesem Grund werden beide Endpunkte der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere UEs zugeordnet.

Der pU nimmt für keinen dieser Endpunkte eine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vor.

Weitere spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Paronychie, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Asthenie sowie Schwindelgefühl liegen keine Informationen vor, die Rückschlüsse auf den Anteil an SUEs oder an schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in diesen Endpunkten zulassen. Daher werden beide Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs zugeordnet.

In die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3), Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3), Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Hypomagnesiämie (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 vs. Cetuximab + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe | Pembrolizumab 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 | | |
| Krankheitsstatus | | |
| metastasierend | Median: 13,1 vs. 9,7 HR: 0,62 [0,49; 0,79]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^d |
| rezidivierend | Median: 11,5 vs. 12,1 HR: 1,04 [0,74; 1,45]; p = 0,835 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | keine verwertbaren Daten vorhanden ^e | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35) | keine verwertbaren Daten vorhanden ^e | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | MW (Woche 9): 72,5 vs. 72 MD: 0,50 [-3,07; 4,07]; p = 0,783 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) | keine verwertbaren Daten vorhanden ^e | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen) | keine verwertbaren Daten vorhanden ^e | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | Median: 21,4 vs. 10,6 HR: 0,78 [0,60; 1,02]; p = 0,067 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | Median: 5,5 vs. 0,9 HR: 0,41 [0,33; 0,51]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Abbruch wegen UEs | | |
| Region | | |
| Europa | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,20 [0,08; 0,48]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |

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

| Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe | Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie^a Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b | Ableitung des Ausmaßes^c |
|---|--|--|
| immunvermittelte SUEs | Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,66 [0,76; 3,61]; p = 0,204 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,65 [0,36; 1,16]; p = 0,142 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Paronychie (PT, UEs) | Ereignisanteil: 0,4 % vs. 12,2 % RR: 0,03 [0,0 vs. 0,23]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,17; 0,77] p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs) | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,26; 0,75]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Asthenie (PT, UEs) | Ereignisanteil: 5,1 % vs. 13,1 % RR: 0,39 [0,21; 0,72] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Schwindelgefühl (PT, UEs) | Ereignisanteil: 4,7 % vs. 11,8 % RR: 0,40 [0,21; 0,76] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,13 [0,08; 0,23]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | Ereignisanteil: 4,7 % vs. 14,7 % RR: 0,32 [0,17; 0,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich |

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

| Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe | Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie^a Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b | Ableitung des Ausmaßes^c |
|--|--|--|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,38 [0,22; 0,67]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Schleimhautentzündung (PT; UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | Ereignisanteil: 1,6 % vs. 5,3 % RR: 0,29 [0,10; 0,89] p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Untersuchungen (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,42 [0,26; 0,67]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Hypomagnesiämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | Ereignisanteil: 0 % vs. 4,1 % RR: 0,05 [0,00; 0,77] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) | Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,82 [1,02; 3,24]; HR [§] : 0,55 [0,31; 0,98] p = 0,042 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering |
| <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. zur Begründung siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.4.4 e. zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 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. g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</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; k. A.: keine Angabe; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</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 im Vergleich zu Cetuximab + Chemotherapie^a

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|---|
| <p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsstatus (metastasierend) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar | |
| <p>Nebenwirkungen</p> <p><i>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich; <ul style="list-style-type: none"> ▫ darin enthalten mit jeweils Anhaltspunkt für Ausmaß: erheblich: <ul style="list-style-type: none"> - Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3) - Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3) ▫ darin enthalten mit jeweils Anhaltspunkt für Ausmaß: beträchtlich: <ul style="list-style-type: none"> - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3) - Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) - Hypomagnesiämie (CTCAE-Grad ≥ 3) ▫ darin enthalten mit Hinweis auf Ausmaß: erheblich: <ul style="list-style-type: none"> - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) <p><i>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Paronychie Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Asthenie Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Schwindelgefühl Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich | <p>Nebenwirkungen</p> <p><i>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering |
| Für Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. | |
| <p>a. Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UEs: unerwünschte Ereignisse</p> | |

In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive Effekte, teilweise nur für Subgruppen, und ein negativer Effekt, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt bzw. Hinweis und mit unterschiedlichem Ausmaß.

Die positiven Effekte im Gesamtüberleben zeigen sich nur bei Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach dem Krankheitsstatus.

Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung

Für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierenden Krankheitsstatus zeigen sich positive Effekte im Gesamtüberleben. Für die Subgruppen liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor, welche jedoch zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens notwendig sind. Grund hierfür ist der sich kreuzende Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation. Inwiefern das Merkmal Krankheitsstatus einen erklärenden Faktor für diesen Verlauf darstellt, bleibt – basierend auf den vorgelegten Daten – unklar und somit auch, ob das dargestellte HR den Effekt im gesamten Beobachtungszeitraum adäquat abbildet. Aus diesem Grund ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung nicht quantifizierbar.

Für Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung zeigen sich weitere positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, teilweise mit dem Ausmaß erheblich. Diesen positiven Effekten steht ein höherer Schaden mit dem Ausmaß gering in dem spezifischen UE schwere Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) gegenüber. Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für Symptomatik liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte, die durch den negativen Effekt nicht infrage gestellt werden. Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber (aufgrund der Vorteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen) mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patientinnen und Patienten mit rezidivierender Erkrankung

Für Patientinnen und Patienten mit einem (nicht resezierbaren) rezidivierenden Krankheitsstatus zeigen sich positive Effekte, jedoch ausschließlich in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Diesen positiven Effekten steht (wie auch bei Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung) ein höherer Schaden mit dem Ausmaß gering in dem spezifischen UE schwere Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE-Grad ≥ 3) gegenüber. Zudem ist zu beachten, dass für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für Symptomatik keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen.

Insgesamt ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Krankheitsstatus ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 20: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | 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) ^b | 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) | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ^c |
| mit metastasierendem Krankheitsstatus | <i>oder</i> Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender | |
| mit rezidivierendem Krankheitsstatus | Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) | |
| <p>a. 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>b. 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>c. 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 für die gesamte relevante Teilpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen 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/metastatic 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 and neck 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 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (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 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (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 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 A)

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 A (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 A (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 geeignet und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen.

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

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (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 adäquat.

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 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 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

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

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 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 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 (maßgeblich durch

die Krankheitsprogression [radiologisch und klinisch]: 68,5 % im Interventionsarm und 67,1 % 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. 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, Asthenie, Schwindelgefühl, Anämie (CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (CTCAE-Grad ≥ 3) und Hypomagnesiämie (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 Interventions- und Vergleichsarm 80 %, was zusätzlich zu einem hohen Verzerrungspotenzial der PTs führt, da hier keine Überlebenszeitanalysen vorliegen. Bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs (außer dem PT Paronychie) kommt zusätzlich die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung hinzu.

Aufgrund der Größe der Effekte bei den Nebenwirkungsendpunkten Paronychie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) 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 A (Abschnitt 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (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 ≥ 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 der dazugehörigen Konfidenzintervalle 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 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, es liegen jedoch keine verwertbaren Auswertungen vor

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.

Die vom pU vorgelegten Analysen über die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte werden grundsätzlich als relevant erachtet, sind jedoch in der vorliegenden Situation nicht verwertbar, dies wird im Folgenden erläutert.

Zur Erfassung einer bestätigten Verschlechterung nach Studienbeginn wurden noch mindestens 2 weitere Erhebungen benötigt, um zunächst eine Verschlechterung und anschließend deren Bestätigung erfassen zu können. Es liegen jedoch bereits im frühen Studienverlauf hohe Progressionsraten vor (siehe auch Abschnitt 2.7.4.2), dabei trat insbesondere die Progression im Interventionsarm noch einmal deutlich früher auf als die Progression im Vergleichsarm (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1). Die Erhebung des Fragebogens erfolgte nur einmal pro Zyklus (à 3 Wochen), nach dem 4. Zyklus erfolgte die Erhebung nur noch jeden 2. Zyklus. Wegen des auf die Progression folgenden Abbruchs der Erhebung wird es insbesondere im Interventionsarm immer unwahrscheinlicher, im fortschreitenden Studienverlauf eine bestätigte Verschlechterung beobachten zu können. Um Aussagen über die bestätigte Verschlechterung treffen zu können, wäre daher eine längere Nachbeobachtung notwendig. Aus diesen Gründen sind die vom pU vorgelegten Analysen für die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der hier vorliegenden Situation nicht verwertbar und werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 Symptomskalen): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Auswertungen vor

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, Nahrungsergänzungsmiteleinnahe, 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, Nahrungsergänzungsmiteleinnahe, 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 grundsätzlich als relevant erachtet, sind jedoch in der vorliegenden Situation nicht verwertbar (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 A, 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, es liegen jedoch keine verwertbaren Auswertungen vor

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 grundsätzlich als relevant erachtet, sind jedoch in der vorliegenden Situation nicht verwertbar, wie im Kommentar zur Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen dem EORTC QLQ-C30, ausführlich dargelegt wurde.

- EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen): eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Auswertungen vor

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 einer 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 grundsätzlich als relevant erachtet, sind jedoch in der vorliegenden Situation nicht verwertbar, wie im Kommentar zur Symptomatik, erhoben mit den Symptomskalen dem EORTC QLQ-H&N35, ausführlich dargelegt wurde.

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])
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)
- Asthenie (PT, UEs)
- Schwindelgefühl (PT, UEs)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Anämie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Schleimhautentzündung (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Untersuchungen (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Hypomagnesiämie (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 als grundsätzlich 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 auch 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's 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 Berechnung des relativen Risikos [RR]), wengleich 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 A 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 A verschiedene potenzielle Effektmodifikatoren (siehe Modul 4 A, 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 A)

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

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

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

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

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

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

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweis 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 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 die Endpunkte Paronychie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) maximal Hinweise 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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU sieht im Gesamtüberleben eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und leitet daraus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. In der Krankheitssymptomatik und beim Gesundheitszustand zeigt sich laut pU eine Verringerung schwerwiegender bzw. nicht schwerwiegender Symptome, woraus er einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Für die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 sieht der pU einen Zusatznutzen als nicht belegt an. In den Nebenwirkungen sieht der pU eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen, woraus er einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Basierend auf den Ergebnissen zu Gesamtüberleben, Symptomatik – welche sich auch negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirke – und den Ergebnissen zur Verträglichkeit beansprucht der pU in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab 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 erfolgt in Abschnitt 2.5.

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

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 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 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 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (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 als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) 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, wie vom pU angemerkt, 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 als Obergrenze 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

In der Nutzenbewertung wurden für 2 Subgruppen unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach metastasierender Erkrankung und nach rezidivierender nicht resezierbarer Erkrankung unterteilt. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier die folgenden Angaben vor: Aus einer Publikation des TRM [34] geht hervor (wie in Abschnitt 3.1.3 dargestellt), dass von 9989 ausgewerteten Patientinnen und Patienten mit Hals-Nasen-Ohren-Tumoren aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2016 bei 3351 ein Hinweis auf ein Progressionsereignis im Krankheitsverlauf vorliegt (davon 1494 mit Lokalrezidiv, 568 mit Lymphknotenrezidiv, 1418 mit Metastase und 939 nicht spezifiziert, Doppelnennung möglich). Enthalten in den ausgewerteten Patientinnen und Patienten sind auch solche mit einem primären M1-Befund (Fernmetastasen bei Diagnose) mit einer Anzahl von 381 Patientinnen und Patienten. Daraus folgt, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung $1418 / 3351 = 42,32 \%$ und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit rezidivierender Erkrankung $1 - 42,32 \% = 57,68 \%$ beträgt. Zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die davon nicht resezierbar sind, finden sich keine Angaben. Um die Anteile zu verwenden, müsste die Annahme getroffen werden, dass bei allen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender Erkrankung eine Nichtresezierbarkeit des Rezidivs vorliegt (vgl. Schritt 4 in Abschnitt 3.1.3). Weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass zum einen unklar ist, wie viele von den 939 Patientinnen und Patienten mit der Kategorie „nicht spezifiziert“ metastasierend sind und zum anderen, dass Doppelnennungen möglich sind.

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

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

Der G-BA hat für die 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 ± 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

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Monotherapie mit Pembrolizumab entsprechen der Fachinformation [4]. Demnach ist Pembrolizumab alle 3 oder 6 Wochen anzuwenden.

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.

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

Für die Kombinationstherapie 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 + Cisplatin + 5-FU bzw. Cetuximab + Carboplatin + 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 [7,41-43]. Bei der Kombinationstherapie von 5-FU mit Carboplatin bzw. Cisplatin geht der pU davon aus, dass die Behandlung in einem 3-wöchigen Zyklus 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 [41,42]. 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 Induktionschemotherapie 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

Der pU gibt den Verbrauch für Pembrolizumab von 200 mg 1-mal alle 3 Wochen oder 400 mg 1-mal alle 6 Wochen korrekt entsprechend der Fachinformation an [4].

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 [7,42].

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 [43] wird eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 5 bis 7 entspricht. Außerdem kann die Dosierung von Carboplatin alternativ über die KOF berechnet werden [43]. 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 [41] 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 [41].

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 [41,42].

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 Induktionstherapie 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 [43] wird eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 5 bis 7 entspricht. Außerdem kann die Dosierung von Carboplatin alternativ über die KOF berechnet werden [43]. 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 von Pembrolizumab und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapien Cetuximab, Carboplatin, Cisplatin und 5-FU 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 [41].

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 bei den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 [7] 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 [9,41]. 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. [43]. 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. Für Pembrolizumab sowie für die Induktionstherapie mit Cisplatin + Docetaxel + 5-FU sowie anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie sind diese Kosten plausibel. Unter Annahme einer kontinuierlichen Behandlung, ergeben sich für die Kombinationen Cetuximab + Carboplatin + 5-FU oder Cetuximab + Cisplatin + 5-FU deutlich höhere Kosten. 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 Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 105 107,77 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten von Pembrolizumab sind plausibel.

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 [9,41] 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. [43]. 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 sind plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten der Hilfstaxe sind plausibel.

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 als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation [4,5]).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab sind je nach Teilpopulation unterschiedlich.

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | 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) ^b | 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) | |
| mit metastasierendem Krankheitsstatus | <i>oder</i> Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ^c |
| mit rezidivierendem Krankheitsstatus | Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c |

a. 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.

b. 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].

c. 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 Monaten 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.

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. |
| | metastasierend | 42,32 % ^b | Diese Aufteilung ist mit Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt 3.1.4) |
| | nicht resezierbar rezidivierend | 57,68 % ^b | |
| <p>a. Angabe des pU b. Berechnung durch das Institut auf Grundlage der Angaben im Dossier 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 | Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) | 105 107,77 ^b | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. |
| | | 98 309,86 ^c | |
| 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 | |
| Radiochemotherapie + Cisplatin | | 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. |

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 + 5-FU | Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der HNSCC bei 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 Induktionschemotherapie 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 Induktionschemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie | | 9 955,77 | |
| <p>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.</p> <p>b. Bei einer Dosierung von Pembrolizumab für einen 21-Tage-Zyklus</p> <p>c. Bei einer Dosierung von Pembrolizumab für einen 42-Tage-Zyklus</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score, GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

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, Monotherapie); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/512/#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. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359(11): 1116-1127.
7. Merck. Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 10.12.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
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>.

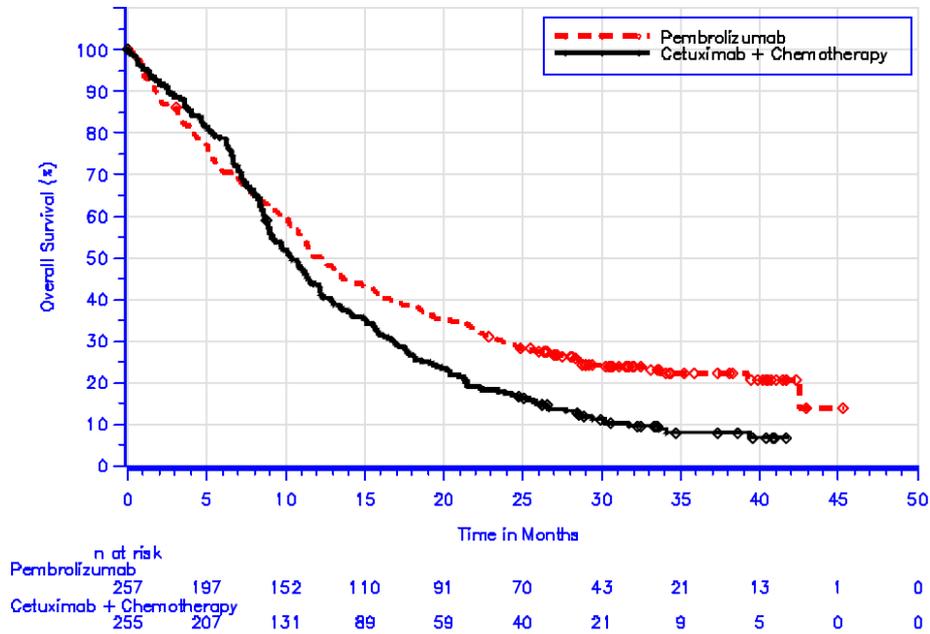
24. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage; Diagnose: Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Nasenhöhle und Mittelohr (C30), Nasennebenhöhle (C31), Kehlkopf (C32) [online]. 2019 [Zugriff: 11.10.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
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. 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.
40. 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>.
41. 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/>.
42. Hikma Farmacêutica. Fachinformation RIBOFLUOR (5-Fluorouracil) 50 mg/ml Injektionslösung; Stand: Februar. 2017.
43. Onkovis. Fachinformation CARBOPLATIN ONKOVIS (Carboplatin) 10 mg/ml Infusionslösung; Stand: November. 2016.

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)

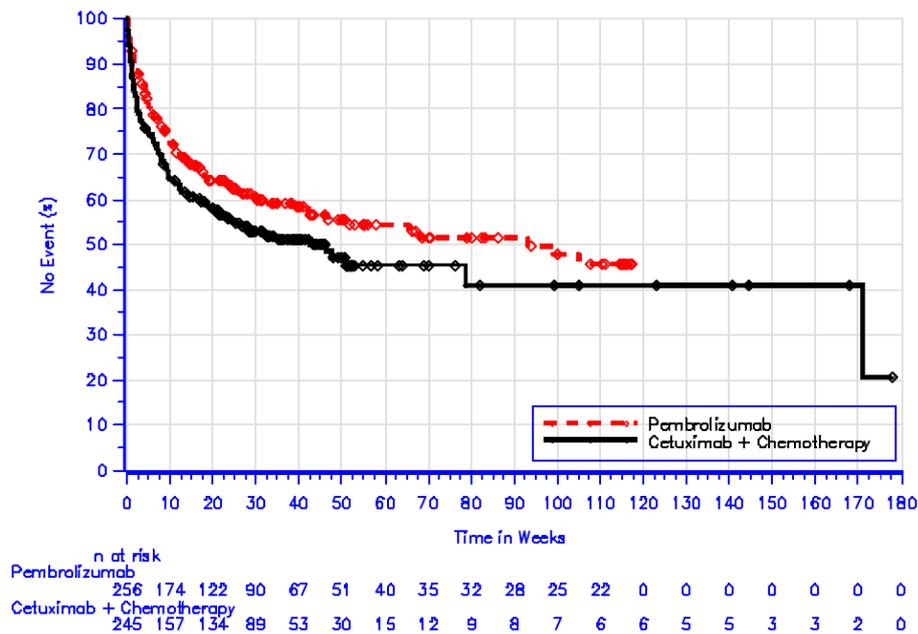
A.1 – Mortalität (Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [CPS \geq 1])



Database Cutoff Date: 25FEB2019

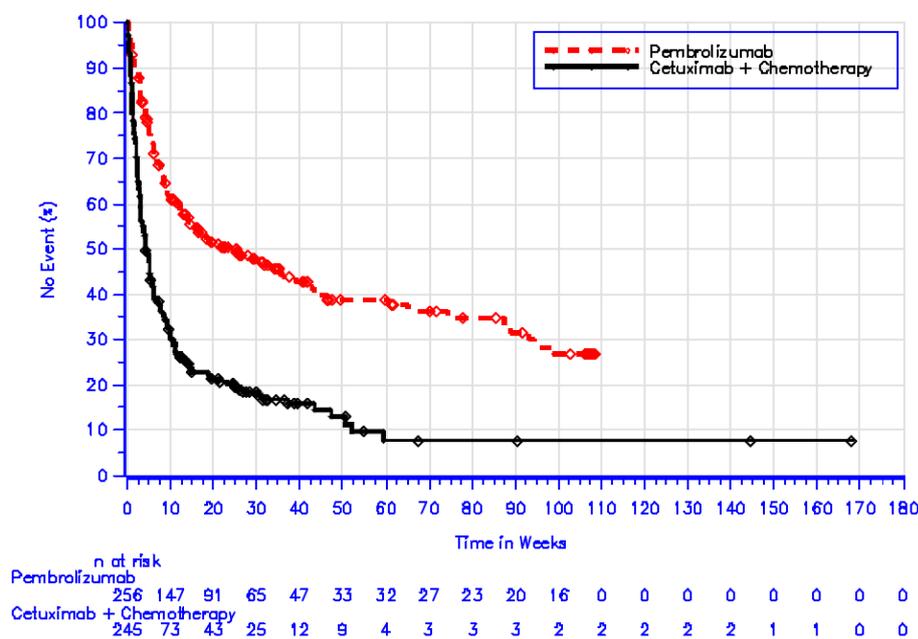
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie

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



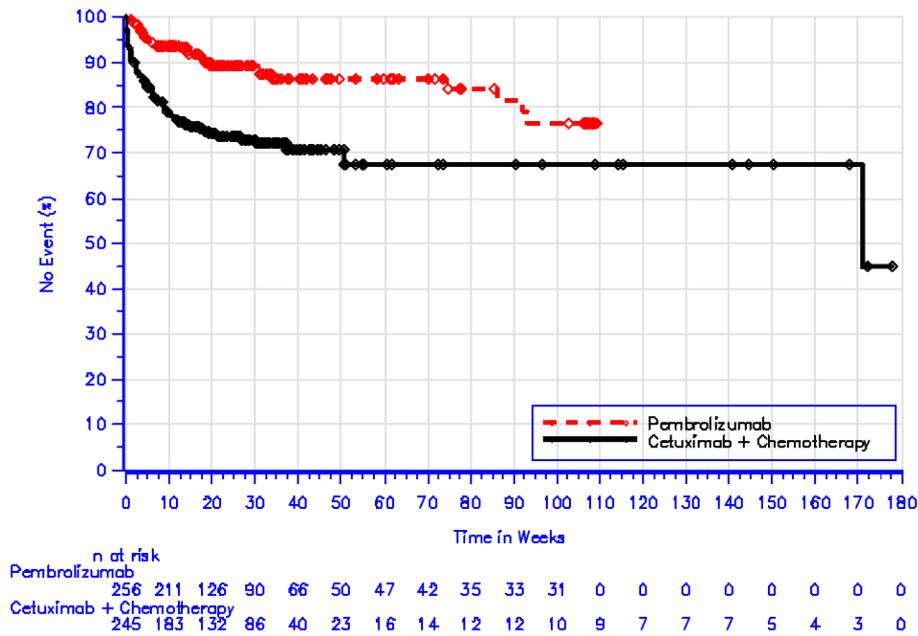
Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie



Database Cutoff Date: 25FEB2019

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



Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie

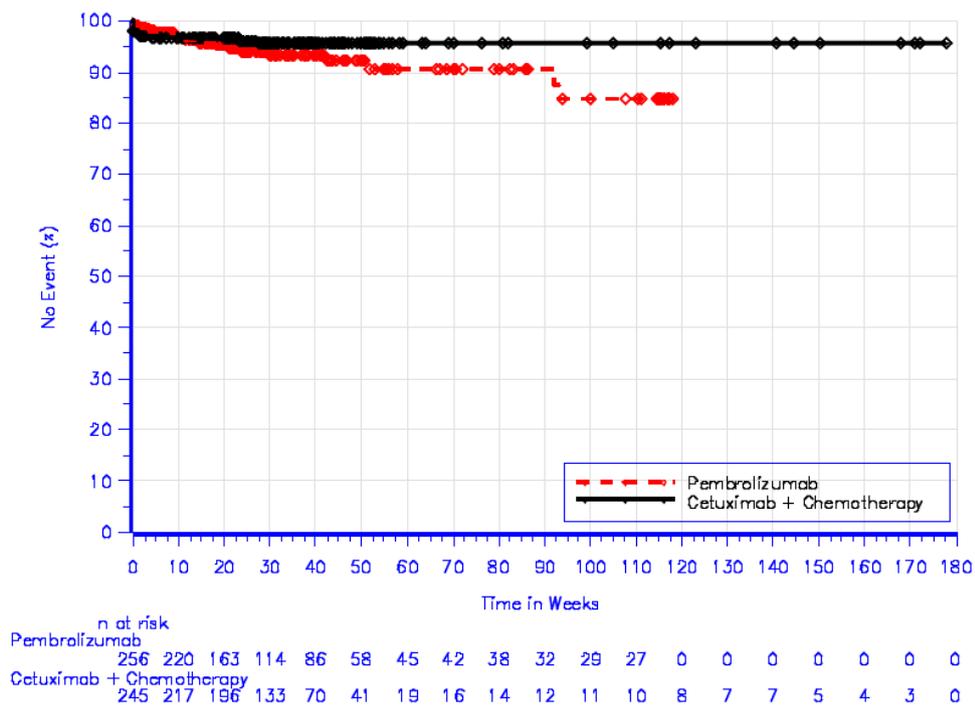
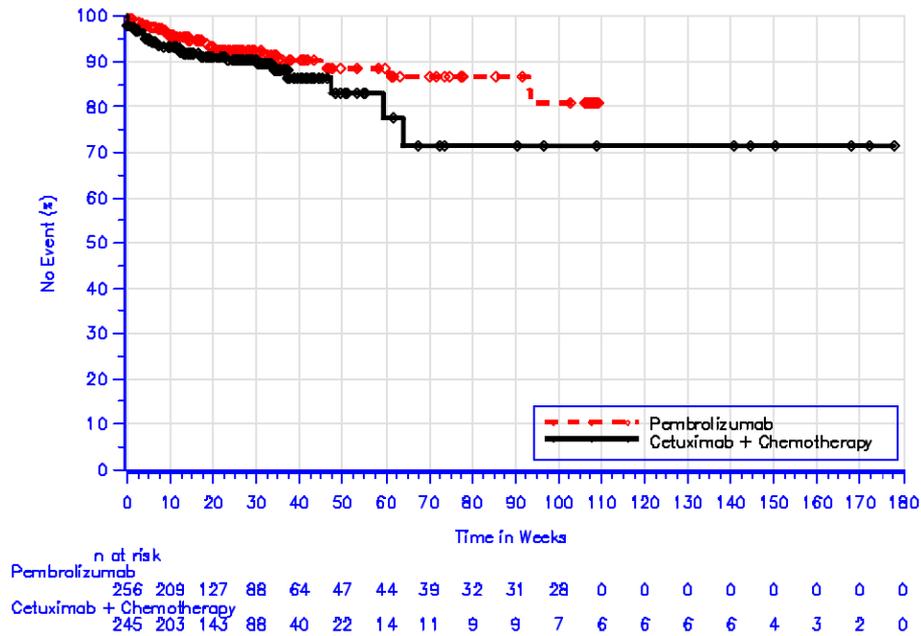
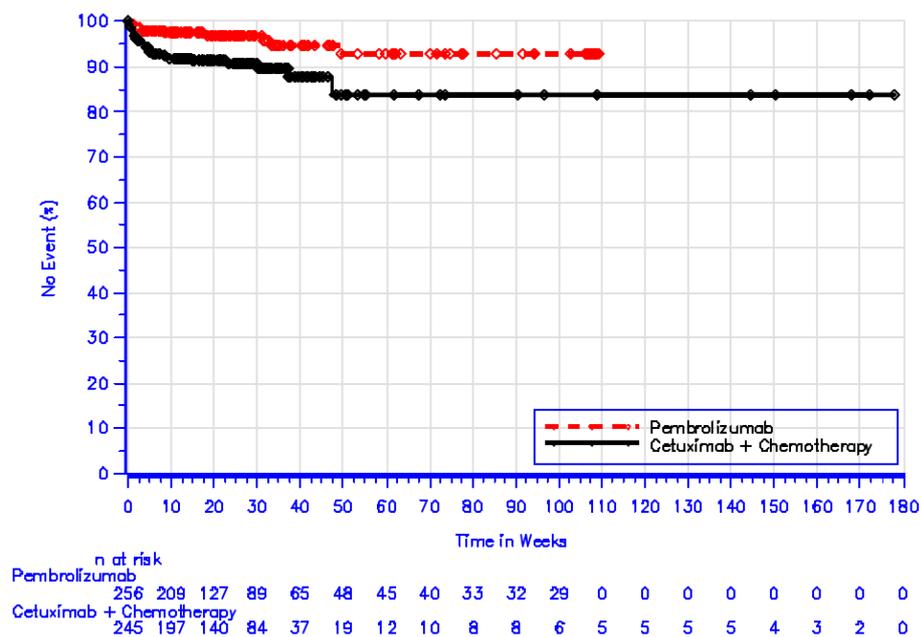


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie



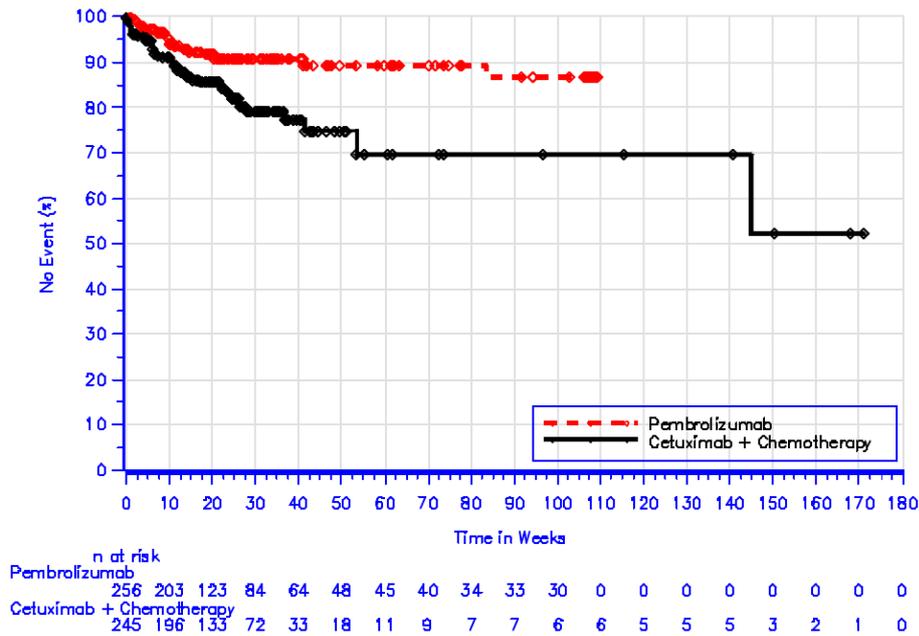
Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie



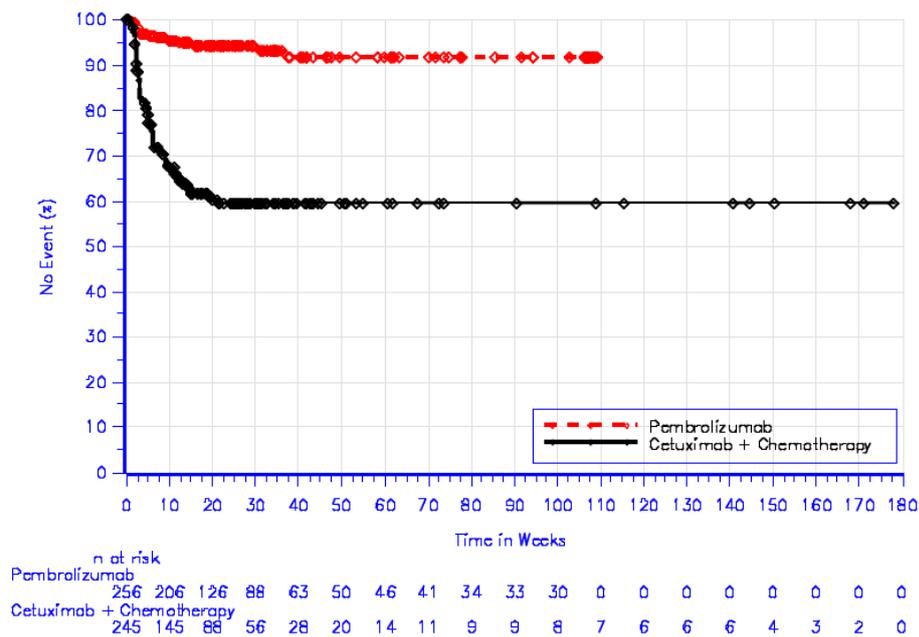
Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie



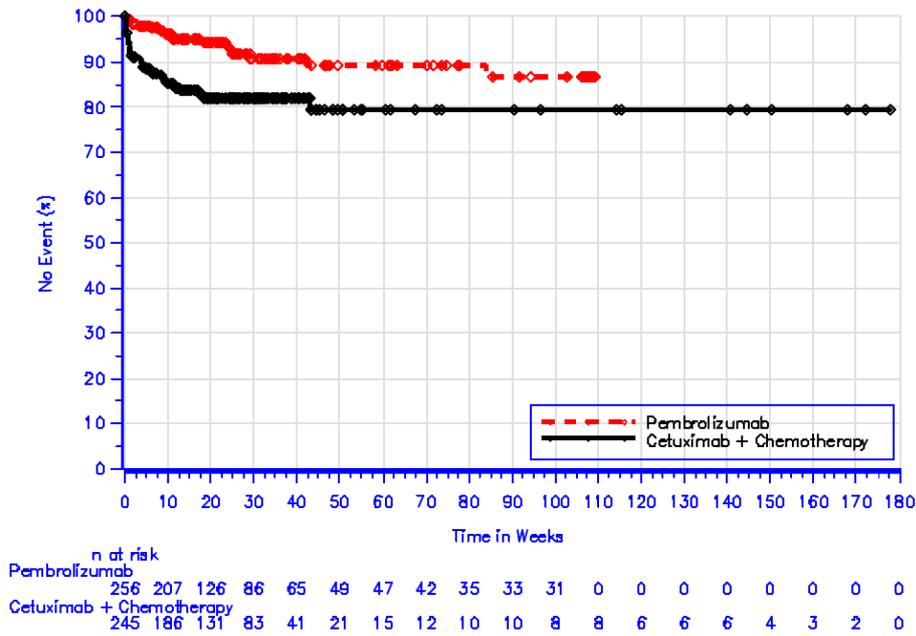
Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie



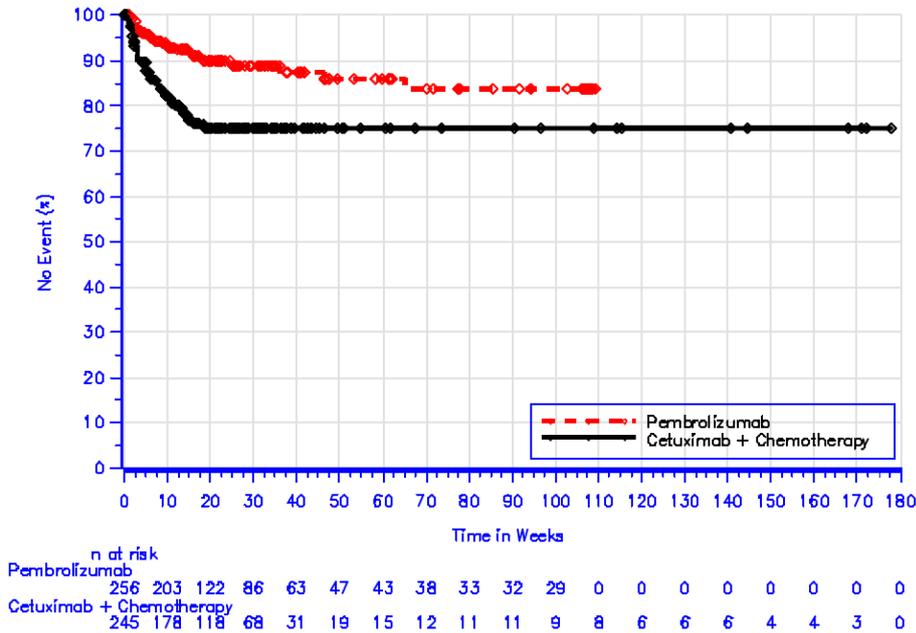
Database Cutoff Date: 25FEB2019

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



Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie



Database Cutoff Date: 25FEB2019

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für Untersuchungen (SOC, UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie

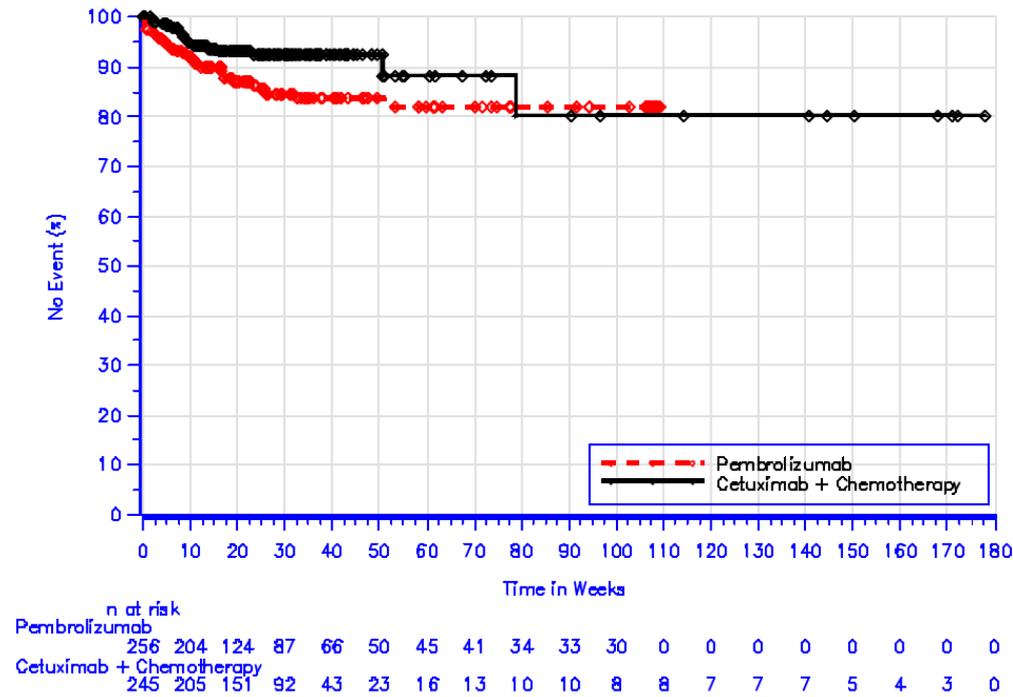


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinisches 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 (SOCs / PTs), die bei mindestens 2 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm zum Abbruch geführt haben.

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

| SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|--|
| | Pembrolizumab N = 256 | Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245 |
| KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019) | | |
| Gesamtrate UEs^{c, d} | 248 (96,9) | 244 (99,6) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 62 (24,2) | 157 (64,1) |
| Anaemie | 52 (20,3) | 110 (44,9) |
| Neutropenie | 5 (2,0) | 78 (31,8) |
| Thrombozytopenie | 5 (2,0) | 59 (24,1) |
| Leukopenie | 3 (1,2) | 35 (14,3) |
| Lymphopenie | 4 (1,6) | 13 (5,3) |
| Febrile Neutropenie | 0 (0) | 15 (6,1) |
| Herzerkrankungen | 14 (5,5) | 19 (7,8) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 21 (8,2) | 44 (18,0) |
| Ohrschmerzen | 9 (3,5) | 11 (4,5) |
| Tinnitus | 1 (0,4) | 18 (7,3) |
| Hypakusis | 1 (0,4) | 11 (4,5) |
| Endokrine Erkrankungen | 52 (20,3) | 19 (7,8) |
| Hypothyreose | 44 (17,2) | 15 (6,1) |
| Augenerkrankungen | 28 (10,9) | 25 (10,2) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 143 (55,9) | 203 (82,9) |
| Uebelkeit | 45 (17,6) | 124 (50,6) |
| Obstipation | 50 (19,5) | 78 (31,8) |
| Diarrhoe | 40 (15,6) | 87 (35,5) |
| Erbrechen | 28 (10,9) | 65 (26,5) |
| Stomatitis | 9 (3,5) | 71 (29,0) |
| Dysphagie | 18 (7,0) | 21 (8,6) |
| Dyspepsie | 8 (3,1) | 18 (7,3) |
| Mundtrockenheit | 15 (5,9) | 8 (3,3) |
| Abdominalschmerz | 3 (1,2) | 19 (7,8) |
| Mundschmerzen | 7 (2,7) | 12 (4,9) |
| Schmerzen Oberbauch | 5 (2,0) | 12 (4,9) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 136 (53,1) | 173 (70,6) |
| Ermuedung | 70 (27,3) | 90 (36,7) |
| Schleimhautentzündung | 12 (4,7) | 70 (28,6) |
| Fieber | 33 (12,9) | 30 (12,2) |
| Asthenie | 13 (5,1) | 32 (13,1) |
| Oedem peripher | 11 (4,3) | 15 (6,1) |
| Unwohlsein | 6 (2,3) | 10 (4,1) |
| Gesichtsoedem | 10 (3,9) | 3 (1,2) |

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

| SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|---|
| | Pembrolizumab | Cetuximab + Chemotherapie ^a |
| | N = 256 | N = 245 |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 6 (2,3) | 10 (4,1) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 5 (2,0) | 10 (4,1) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 115 (44,9) | 148 (60,4) |
| Pneumonie | 25 (9,8) | 23 (9,4) |
| Paronychie | 1 (0,4) | 30 (12,2) |
| Infektion der oberen Atemwege | 12 (4,7) | 12 (4,9) |
| Harnwegsinfektion | 12 (4,7) | 8 (3,3) |
| Orale Candidose | 5 (2,0) | 11 (4,5) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 39 (15,2) | 57 (23,3) |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 1 (0,4) | 13 (5,3) |
| Untersuchungen | 96 (37,5) | 138 (56,3) |
| Gewicht erniedrigt | 42 (16,4) | 49 (20,0) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 1 (0,4) | 53 (21,6) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 4 (1,6) | 42 (17,1) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 2 (0,8) | 41 (16,7) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 13 (5,1) | 24 (9,8) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 11 (4,3) | 23 (9,4) |
| Kreatinin im Blut erhöht | 11 (4,3) | 19 (7,8) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 9 (3,5) | 11 (4,5) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 101 (39,5) | 158 (64,5) |
| Appetit vermindert | 40 (15,6) | 71 (29,0) |
| Hypomagnesaemie | 9 (3,5) | 99 (40,4) |
| Hypokaliaemie | 21 (8,2) | 46 (18,8) |
| Hyponatriaemie | 25 (9,8) | 29 (11,8) |
| Hyperglykaemie | 17 (6,6) | 17 (6,9) |
| Hypophosphataemie | 8 (3,1) | 25 (10,2) |
| Dehydratation | 8 (3,1) | 16 (6,5) |
| Hypalbuminaemie | 9 (3,5) | 13 (5,3) |
| Hyperkalzaemie | 13 (5,1) | 8 (3,3) |
| Hyperkaliaemie | 7 (2,7) | 13 (5,3) |
| Hypokalzaemie | 1 (0,4) | 17 (6,9) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 74 (28,9) | 74 (30,2) |
| Nackenschmerzen | 19 (7,4) | 18 (7,3) |
| Rueckenschmerzen | 17 (6,6) | 6 (2,4) |
| Arthralgie | 15 (5,9) | 6 (2,4) |
| Schmerz in einer Extremität | 10 (3,9) | 9 (3,7) |

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

| SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|--|
| | Pembrolizumab N = 256 | Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245 |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 33 (12,9) | 24 (9,8) |
| Tumorblutung | 12 (4,7) | 7 (2,9) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 65 (25,4) | 82 (33,5) |
| Kopfschmerz | 32 (12,5) | 18 (7,3) |
| Schwindelgefuehl | 12 (4,7) | 29 (11,8) |
| Geschmacksstoerung | 10 (3,9) | 15 (6,1) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 47 (18,4) | 43 (17,6) |
| Schlaflosigkeit | 18 (7,0) | 18 (7,3) |
| Angst | 15 (5,9) | 13 (5,3) |
| Depression | 10 (3,9) | 7 (2,9) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 21 (8,2) | 32 (13,1) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 121 (47,3) | 105 (42,9) |
| Husten | 36 (14,1) | 29 (11,8) |
| Dyspnoe | 35 (13,7) | 13 (5,3) |
| Schmerzen im Oropharynx | 8 (3,1) | 19 (7,8) |
| Epistaxis | 5 (2,0) | 20 (8,2) |
| Husten mit Auswurf | 14 (5,5) | 5 (2,0) |
| Pneumonitis | 17 (6,6) | 2 (0,8) |
| Haemoptoe | 11 (4,3) | 6 (2,4) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 88 (34,4) | 196 (80,0) |
| Ausschlag | 29 (11,3) | 95 (38,8) |
| Dermatitis akneiform | 6 (2,3) | 67 (27,3) |
| Pruritus | 29 (11,3) | 24 (9,8) |
| trockene Haut | 13 (5,1) | 32 (13,1) |
| Hautfissuren | 0 (0) | 34 (13,9) |
| palmar-plantares Erythroedema | 2 (0,8) | 16 (6,5) |
| Ausschlag makulo-papuloes | 8 (3,1) | 10 (4,1) |
| Alopezie | 1 (0,4) | 14 (5,7) |
| Gefaesserkrankungen | 31 (12,1) | 49 (20,0) |
| Hypotonie | 7 (2,7) | 22 (9,0) |
| Hypertonie | 12 (4,7) | 13 (5,3) |
| 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; 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 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

| SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|---|---|
| | Pembrolizumab N = 256 | Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245 |
| KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019) | | |
| Gesamtrate SUEs^{c, d} | 106 (41,4) | 121 (49,4) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 3 (1,2) | 20 (8,2) |
| Febrile Neutropenie | 0 (0) | 13 (5,3) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 14 (5,5) | 23 (9,4) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 39 (15,2) | 43 (17,6) |
| Pneumonie | 14 (5,5) | 15 (6,1) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 10 (3,9) | 14 (5,7) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 17 (6,6) | 8 (3,3) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 30 (11,7) | 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>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 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 vs. Cetuximab + Chemotherapie^a

| SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|---|---|
| | Pembrolizumab N = 256 | Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 245 |
| KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019) | | |
| Gesamtrate UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3^{c,d} | 140 (54,7) | 203 (82,9) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 15 (5,9) | 90 (36,7) |
| Neutropenie | 1 (0,4) | 50 (20,4) |
| Anaemie | 12 (4,7) | 36 (14,7) |
| Thrombozytopenie | 1 (0,4) | 25 (10,2) |
| febrile Neutropenie | 0 (0) | 15 (6,1) |
| Leukopenie | 0 (0) | 12 (4,9) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 18 (7,0) | 42 (17,1) |
| Uebelkeit | 0 (0) | 14 (5,7) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 18 (7,0) | 33 (13,5) |
| Ermuedung | 8 (3,1) | 12 (4,9) |
| Schleimhautentzuendung | 4 (1,6) | 13 (5,3) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 39 (15,2) | 48 (19,6) |
| Pneumonie | 15 (5,9) | 16 (6,5) |
| Untersuchungen | 26 (10,2) | 55 (22,4) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 0 (0) | 35 (14,3) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 0 (0) | 24 (9,8) |
| Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen | 39 (15,2) | 59 (24,1) |
| Hyponatriaemie | 17 (6,6) | 14 (5,7) |
| Hypokaliaemie | 6 (2,3) | 14 (5,7) |
| Hypomagnesiaemie | 0 (0) | 10 (4,1) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 15 (5,9) | 9 (3,7) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 10 (3,9) | 14 (5,7) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 33 (12,9) | 18 (7,3) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 10 (3,9) | 24 (9,8) |
| Ausschlag | 2 (0,8) | 16 (6,5) |
| Gefaesserkrankungen | 12 (4,7) | 12 (4,9) |
| <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>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 in der relevanten Teilpopulation mit CPS ≥ 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

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

| SOC ^c PT ^c | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|---|---|
| | Pembrolizumab N = 256 | Cetuximab + Chemotherapie ^b N = 245 |
| KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019) | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^{d, e} | 30 (11,7) | 67 (27,3) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 1 (0,4) | 5 (2,0) |
| Neutropenie | 0 (0) | 3 (1,2) |
| Anaemie | 0 (0) | 2 (0,8) |
| Herzerkrankungen | 3 (1,2) | 3 (1,2) |
| Myokardinfarkt | 2 (0,8) | 2 (0,8) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 0 (0) | 6 (2,4) |
| Hypakusis | 0 (0) | 3 (1,2) |
| Tinnitus | 0 (0) | 3 (1,2) |
| Endokrine Erkrankungen | 2 (0,8) | 0 (0) |
| Nebenniereninsuffizienz | 2 (0,8) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 3 (1,2) | 8 (3,3) |
| Diarrhoe | 0 (0) | 2 (0,8) |
| Uebelkeit | 0 (0) | 2 (0,8) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 (0) | 9 (3,7) |
| Ermuedung | 0 (0) | 3 (1,2) |
| Tod | 0 (0) | 2 (0,8) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 2 (0,8) | 0 (0) |
| Autoimmune Hepatitis | 2 (0,8) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 1 (0,4) | 5 (2,0) |
| Ueberempfindlichkeit | 0 (0) | 3 (1,2) |
| Anaphylaktische Reaktion | 0 (0) | 2 (0,8) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 6 (2,3) | 14 (5,7) |
| Pneumonie | 1 (0,4) | 5 (2,0) |
| Sepsis | 3 (1,2) | 1 (0,4) |
| Septischer Schock | 1 (0,4) | 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) |
| Untersuchungen | 2 (0,8) | 4 (1,6) |
| Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen | 0 (0) | 3 (1,2) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 2 (0,8) | 2 (0,8) |
| Tumorblutung | 1 (0,4) | 2 (0,8) |

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

| SOC ^c PT ^c | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|---|--|
| | Pembrolizumab | Cetuximab + Chemotherapie ^b |
| | N = 256 | N = 245 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 1 (0,4) | 5 (2,0) |
| akute Nierenschädigung | 0 (0) | 2 (0,8) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 5 (2,0) | 8 (3,3) |
| Pneumonitis | 2 (0,8) | 1 (0,4) |
| Lungenembolie | 1 (0,4) | 2 (0,8) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 2 (0,8) | 9 (3,7) |
| Ausschlag | 1 (0,4) | 6 (2,4) |
| Dermatitis akneiform | 0 (0) | 2 (0,8) |
| Gefaesserkrankungen | 1 (0,4) | 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 bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ ohne Zusammenhang mit der Behandlung

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

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Pembrolizumab | | Cetuximab + Chemotherapie ^a | | Pembrolizumab 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) | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^d) | | | | | |
| 7 Punkte | 254 | n. e. [11,8; n. b.] 69 (27,2) | 238 | n. e. 65 (27,3) | 0,93 [0,66; 1,32]; 0,699 |
| 10 Punkte | 254 | n. e. 58 (22,8) | 238 | n. e. 53 (22,3) | 1,00 [0,68; 1,45]; 0,980 |
| <p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU</p> <p>b. HR und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus, HPV-Status und PD-L1-Status. War die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, wurden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus → HPV-Status → PD-L1-Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 betrug.</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 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt bei der nächsten Erhebung.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; 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 – Ergänzende Darstellung zu Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben

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

| Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe | Pembrolizumab | | Cetuximab + Chemotherapie ^a | | Pembrolizumab 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) | | | | | | |
| Mortalität | | | | | | |
| Gesamtüberleben | | | | | | |
| PD-L1-Status | | | | | | |
| CPS < 20 | 123 | 10,8 [9,0; 12,6] 102 (82,9) | 131 | 10,2 [8,8; 12,1] 119 (90,8) | 0,92 [0,70; 1,21] | 0,557 |
| CPS ≥ 20 | 133 | 14,8 [11,5; 20,6] 94 (70,7) | 122 | 10,7 [8,8; 12,8] 108 (88,5) | 0,58 [0,44; 0,78] | < 0,001 |
| Gesamt | | | | | Interaktion: | 0,022 ^d |
| PD-L1-Status | | | | | | |
| TPS < 50 % | 190 | 12,4 [10,8; 15,5] 150 (78,9) | 189 | 10,2 [8,8; 11,5] 170 (89,9) | 0,74 [0,59; 0,93] | 0,008 |
| TPS ≥ 50 % | 67 | 11,5 [6,8; 17,1] 47 (70,1) | 66 | 11,4 [8,6; 15,8] 59 (89,4) | 0,75 [0,51; 1,11] | 0,146 |
| Gesamt | | | | | Interaktion: | 0,968 ^d |
| a. Carboplatin + 5-FU 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. War die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, wurden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus → HPV-Status → PD-L1-Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 betrug. Für Subgruppen mit PD-L1 CPS (< 20, ≥ 20) wurde stratifiziert nach ECOG und HPV-Status: War die Anzahl an Ereignissen in einem Stratum < 5, wurden die Stratifizierungsfaktoren der Reihenfolge nach (ECOG-Leistungsstatus → HPV-Status) aufgehoben, bis die Anzahl an Ereignissen in jedem Stratum ≥ 5 betrug. | | | | | | |
| c. p-Wert: Wald-Test | | | | | | |
| d. Q-Test | | | | | | |
| 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; 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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPS: Tumor Proportion Score | | | | | | |

**Anhang E – Ergänzende Darstellung 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 vs. Cetuximab + Chemotherapie^a, Gesamtpopulation

| PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|--|
| | Pembrolizumab N = 300 | Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 287 |
| KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019) | | |
| Gesamtrate UEs^c | 93 (31,0) | 68 (23,7) |
| Hypothyreose ^d | 55 (18,3) | 18 (6,3) |
| Ueberempfindlichkeit | 2 (0,7) | 10 (3,5) |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 1 (0,3) | 17 (5,9) |
| Pneumonitis ^e | 17 (5,7) | 2 (0,7) |
| Ausschlag | 2 (0,7) | 17 (5,9) |
| <p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Für Patientinnen und Patienten, die in der 2. Behandlungsphase der Studie wieder behandelt wurden (3 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und keine im Cetuximab + Chemotherapiearm), sind die während dieser Phase aufgetretenen UEs nicht berücksichtigt. d. Für 17 (5,7 %) 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]. e. Für 9 (3,0 %) Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm vs. 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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

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

| PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|--|
| | Pembrolizumab N = 300 | Cetuximab + Chemotherapie ^a N = 287 |
| KEYNOTE 048 (Datenschnitt 25.02.2019) | | |
| Gesamtrate UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3^c$ | 21 (7,0) ^d | 30 (10,5) ^d |
| Nebenniereninsuffizienz | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Kolitis | 0 (0) | 2 (0,7) |
| Enterokolitis | 2 (0,7) | 0 (0) |
| Enzephalitis | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Autoimmune Hepatitis | 2 (0,7) | 0 (0) |
| Hyperthyroidismus | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Hypopituitarismus | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Anaphylaktische Reaktion | 1 (0,3) | 2 (0,7) |
| Ueberempfindlichkeit | 1 (0,3) ^d | 2 (0,7) ^d |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 0 (0) | 3 (1,0) ^d |
| Rhabdomyolyse | 0 (0) | 1 (0,3) |
| tubulo-interstitielle Nephritis | 2 (0,7) | 0 (0) |
| interstitielle Lungenerkrankung | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Pneumonitis | 4 (1,3) ^d | 2 (0,7) ^d |
| Erythema multiforme | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Pruritus | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Ausschlag | 2 (0,7) | 17 (5,9) |
| Ausschlag generalisiert | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Ausschlag makulo-papuloes | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| Hautnekrose | 1 (0,3) | 0 (0) |
| <p>a. Carboplatin + 5-FU oder Cisplatin + 5-FU b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Für Patientinnen und Patienten, die in der 2. Behandlungsphase der Studie wieder behandelt wurden (3 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm 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)?