

IQWiG-Berichte – Nr. 711

**Pembrolizumab
(Plattenepithelkarzinom des
Kopf-Hals-Bereichs) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-67
Version: 1.0
Stand: 11.01.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.10.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-67

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
- Katharina Hirsch
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Sonja Schiller
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Pembrolizumab, Karzinom – Plattenepithel-, Kopf- und Halstumoren, Nutzenbewertung, NCT02252042

Keywords: Pembrolizumab, Carcinoma – Squamous Cell, Head and Neck Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02252042

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	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	22
2.4.3 Ergebnisse	25
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	33
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	36
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	38
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	40
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	40
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)	41
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	41
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	41
2.7.3.2 Studienpool	42
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)	43
2.7.4.1 Studiendesign und Population	43
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	46
2.7.4.3 Ergebnisse	48

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	48
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	48
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	55
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	55
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)	56
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)	56
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4).....	56
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)	56
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	57
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	57
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	57
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	58
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	58
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	58
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	59
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	59
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	59
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	59
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	59
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	64
3.2.1	Behandlungsdauer	65
3.2.2	Verbrauch	66
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	69

3.2.6	Versorgungsanteile	70
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	70
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	72
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	72
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	72
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	73
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	74
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
5	Literatur	79
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation.....		84
Anhang B – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der TPS-Teilpopulation		87
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		101

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	3
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes.....	19
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat.....	20
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat	22
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat	23
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat	26
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Methotrexat	34
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat.....	36
Tabelle 15: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	37
Tabelle 16: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	72
Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	73
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	74
Tabelle 19: Alle UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat	84
Tabelle 20: Alle SUEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat	85
Tabelle 21: Alle schweren UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat.....	86
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)	87

Tabelle 23: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)	89
Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation).....	90
Tabelle 25: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)	95
Tabelle 26: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)	97
Tabelle 27: Häufige schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)	98
Tabelle 28: Alle Abbrüche wegen UEs (nach SOC und PT) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)	100

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Forest Plot, Gesamtüberleben, Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Vergleichstherapie); TPS-Teilpopulation; Effektschätzer: Hazard Ratio	94
Abbildung 2: Forest Plot, immunvermittelte UEs, Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Vergleichstherapie); TPS-Teilpopulation; Effektschätzer: Hazard Ratio	94

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HNSCC	Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)
HPV	humanes Papillomavirus
ICD-10	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MID	Minimal important Difference
MTX	Methotrexat
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor Lymphknotenbefall Metastasen
TPC	Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Wahl des Arztes)
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

Abkürzung	Bedeutung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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 02.10.2018 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) 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 G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.10.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie nach Wahl des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ^b	Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

Der pU benennt die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes als Vergleichstherapie und führt in seinen weiteren Beschreibungen aus, dass diese durch Methotrexat, Cetuximab und Docetaxel repräsentiert wird.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für medikamentöse Therapien wird entsprechend der Festlegung des G-BA der Zulassungsstatus berücksichtigt.

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

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab wird die Studie KEYNOTE 040 herangezogen. Es handelt sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes (Wahl aus den medikamentösen Therapieoptionen Methotrexat, Cetuximab oder Docetaxel, jeweils als Monotherapie).

In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Mundhöhle, Mundrachen, unterer Teil des Rachens und Kehlkopf) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie eingeschlossen. Ein kurativer Behandlungsansatz sollte für diese Patientinnen und Patienten nicht mehr infrage kommen. Bei Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadium erhalten haben, musste eine Tumorprogression jederzeit während oder nach dieser Behandlung festgestellt worden sein. Bei Patientinnen und Patienten nach einer multimodalen platinbasierten Therapie (z. B. im lokal fortgeschrittenen Stadium) sollte eine Tumorprogression oder ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie vorliegen.

Insgesamt wurden 495 Erwachsene im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 247) oder den Vergleichsarm (Therapie nach Wahl des Arztes: N = 248) randomisiert. Die Festlegung der Therapie nach Wahl des Arztes für den Fall der Zuteilung auf den Vergleichsarm erfolgte für Patientinnen und Patienten beider Studienarme bereits vor Randomisierung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0 vs. 1), PD-L1-Status (stark positiv TPS ≥ 50 % vs. nicht stark positiv TPS < 50 %) und für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Karzinom des Mundrachens zusätzlich nach Humanes-Papillomavirus(HPV)-Status (positiv vs. negativ).

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

Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 040

In der Studie KEYNOTE 040 wurden Erwachsene mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen in der Kopf-Hals-Region unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumoren eingeschlossen. Für die Therapie dieser Patientinnen und Patienten standen den Ärztinnen und Ärzten 3 medikamentöse Monotherapien (Therapie nach Wahl des Arztes) zur Auswahl: Cetuximab, Docetaxel und Methotrexat.

Im Zuge der Zulassung wurde die Anwendung von Pembrolizumab zur Behandlung eines rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ausschließlich auf Tumoren mit PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %) beschränkt. Der Anteil der entsprechenden Patientengruppe beträgt mit 129 Patientinnen und Patienten ca. 26 % der gesamten Studienpopulation. Aufgrund der Zulassung bildet nur diese Teilpopulation (im vorliegenden Bericht als **TPS-Teilpopulation** bezeichnet) das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab ab und ist zunächst zu berücksichtigen.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung benannt. Diese Therapie umfasst vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation. Aus den 3 in der Studie zur Verfügung stehenden Therapieoptionen liegt nur für Methotrexat eine Zulassung als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Entsprechend sind nur diejenigen Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung relevant, bei denen PD-L1-exprimierende Tumoren (TPS \geq 50 %) vorlagen und für die zusätzlich vor Randomisierung vom Prüfarzt eine Behandlung mit Methotrexat festgelegt wurde (**Methotrexat-Teilpopulation**). Sie umfasst mit 16 Erwachsenen im Interventionsarm sowie 21 Erwachsenen im Vergleichsarm 7,5 % der gesamten Studienpopulation.

Für die in der Studie untersuchte Population wird Methotrexat als eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes) gesehen.

Insgesamt ist aus obigen Ausführungen zu sehen, dass die Studie KEYNOTE 040 nicht explizit dazu angelegt war, die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchen. Aufgrund der sehr geringen Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Methotrexat-Teilpopulation sind die Ergebnisse dieser Teilpopulation der Studie sehr unpräzise.

Abweichend vom oben beschriebenen Vorgehen zieht der pU für seine Bewertung eine weitere Teilpopulation der Studie heran. Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten der Methotrexat-Teilpopulation schließt er diejenigen in seine Population ein, die aus seiner Sicht in begründeten Fällen Cetuximab oder Docetaxel erhielten. Die Ergebnisse für die Methotrexat-Teilpopulation legt der pU in Form von Subgruppenanalysen zum Merkmal Therapie nach Wahl des Arztes vor.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Für die Ergebnisse aller Endpunkte mit verwertbaren Daten wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtüberleben

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des stratifizierten Cox-Modells herangezogen, welches dem im Studienbericht für die Gesamtpopulation prädefinierten Modell entspricht. Das Ergebnis für dieses Modell zeigt in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der vorliegenden Datensituation werden zur Unterstützung der Interpretation der Ergebnisse der Methotrexat-Teilpopulation – aufgrund der sehr kleinen Größe der relevanten Population und damit verbundener geringer Präzision der Effektschätzung – die Ergebnisse in der TPS-Teilpopulation betrachtet. Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben für die TPS-Teilpopulation zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab.

In dieser spezifischen Datenkonstellation lässt sich aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen der Methotrexat- und der TPS-Teilpopulation in der Gesamtschau qualitativ ableiten, dass es in der Methotrexat-Teilpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gibt. Das Ausmaß dieses Effekts ist jedoch nicht quantifizierbar.

Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat.

Morbidität

- Krankheitssymptomatik, gemessen mit European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) (Symptomskalen)

Der Endpunkt Krankheitssymptomatik wird anhand folgender Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gemessen: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Für den Endpunkt der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 liefert der pU keine Effektschätzung, eine Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist daher nicht möglich. In weiteren eingeschlossenen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Krankheitssymptomatik, gemessen mit European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35 (EORTC QLQ-H&N35) (Symptomskalen)

Krankheitssymptomatik wird zusätzlich zu einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 mit folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 gemessen: Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten und Krankheitsgefühl. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich in keiner der herangezogenen Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand erhoben über die European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS)

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala allgemeiner Gesundheitszustand)

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit der Skala allgemeiner Gesundheitszustand sowie den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, beinhaltet folgende Skalen: allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Abnahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich in keiner der eingeschlossenen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 oder in der Skala allgemeiner Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-H&N35, beinhaltet folgende Skalen: Probleme in der Öffentlichkeit zu essen,

Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich in keiner der eingeschlossenen Funktionsskalen des EORTC QLQ-H&N35 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liefert der pU keine Effektschätzung, in der Pembrolizumab-Gruppe wurde 1 Therapieabbruch wegen UEs dokumentiert, in der Methotrexat-Gruppe brachen 4 Personen die Behandlung wegen UEs ab. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs zeigt sich in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der vorliegenden Datensituation wird zur Unterstützung der Interpretation der Ergebnisse der Methotrexat-Teilpopulation aufgrund der sehr kleinen Größe der relevanten Population und damit verbundener geringer Präzision der Effektschätzung die Ergebnisse in der TPS-Teilpopulation betrachtet. Das Ergebnis für den Endpunkt immunvermittelte UEs für die TPS-Teilpopulation zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Methotrexat- und der TPS-Teilpopulation lässt sich darauf schließen, dass es für den Endpunkt immunvermittelte UEs einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab gibt. Das Ausmaß dieses Effekts ist jedoch nicht quantifizierbar.

Es ergibt sich für den Endpunkt immunvermittelte UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat.

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

In der relevanten Methotrexat-Teilpopulation wurden insgesamt 3 schwerwiegende immunvermittelte UEs – alle im Pembrolizumab-Arm – dokumentiert. Schwere immunvermittelte

UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sind nicht aufgetreten. Es ergibt sich für die Endpunkte immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelte SUEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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 der Ergebnisse der relevanten Methotrexat-Teilpopulation unter Berücksichtigung der Ergebnisse der TPS-Teilpopulation zeigen sich sowohl positive (Gesamtüberleben) als auch negative (immunvermittelte UEs) Effekte von Pembrolizumab gegenüber Methotrexat. Das Ausmaß dieser Effekte ist jeweils nicht quantifizierbar.

Insbesondere aufgrund der sehr kleinen Größe der relevanten Population sind die Ergebnisse der Studie, auch für weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, sehr unpräzise. In der Gesamtschau ist jedoch nicht davon auszugehen, dass potenzielle Nachteile in all diesen Endpunkten den Überlebensvorteil von Pembrolizumab infrage stellen bzw. aufwiegen können.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat.

Für Erwachsene, für die eine andere patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes geeignet ist, liegen keine Daten vor.

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
Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ^b	Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist.</p> <p>c: In der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 040 wurde Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat untersucht. In der Studie waren 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.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

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 mit einer patientenindividuellen Therapie nach Wahl des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt ist.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ^b	Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

Der pU benennt die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes als Vergleichstherapie und führt in seinen weiteren Beschreibungen aus, dass diese durch Methotrexat, Cetuximab und Docetaxel repräsentiert wird (siehe auch Abschnitt 2.7.1).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für medikamentöse Therapien wird entsprechend der Festlegung des G-BA der Zulassungsstatus berücksichtigt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für 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 13.07.2018)

- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 13.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 13.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 16.10.2018)

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. Therapie nach Wahl des Arztes

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
KEYNOTE 040	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab beinhaltet die Studie KEYNOTE 040. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

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. Therapie nach Wahl des Arztes

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 040	RCT, offen, parallel	Erwachsene ^b mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region ^c und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie	Pembrolizumab (N = 247) Therapie nach Wahl des Arztes ^d (N = 248) davon relevante Teilpopulation ^e : ▪ Pembrolizumab (n = 16) ▪ Methotrexat (n = 21)	Screening: ca. 28 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis zur bestätigten Progression, bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Tod oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab ^f Beobachtung ^g : Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod	100 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Litauen, Mexiko, Niederlande, Polen, Portugal, Puerto Rico, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 12/2014–laufend ^h 1. Interimsanalyse: 15.04.2016 2. Interimsanalyse: 01.08.2016 finaler Datenschnitt: 15.05.2017	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- b: mit ECOG-PS 0 oder 1
- c: Eingeschlossene Lokalisationen: Mundhöhle, Mundrachen (Oropharynx), unterer Teil des Rachens (Hypopharynx) und Kehlkopf (Larynx); andere Lokalisationen durften nicht vorliegen
- d: Für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wählte der Arzt vor Randomisierung zwischen Methotrexat, Docetaxel und Cetuximab als Therapie. Durch die anschließende randomisierte Zuteilung auf die Studienarme wurde entschieden, ob die Patientinnen und Patienten Pembrolizumab oder die vorher für sie ausgewählte Therapie erhielten.
- e: Die Studie umfasst Patientinnen und Patienten unabhängig von der PD-L1-Expression. Die der Zulassung entsprechende Population beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit TPS ≥ 50 %. Die hieraus relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung Methotrexat als Therapie nach Wahl des Arztes festgelegt wurde.
- f: Patientinnen und Patienten, die die Therapie mit Pembrolizumab nach 24 Monaten beendeten, konnten bei Auftreten einer Progression die Therapie mit Pembrolizumab für maximal 1 Jahr wiederaufnehmen, u. a. wenn keine Krebstherapie seit dem Ende der Behandlung durchgeführt wurde.
- g: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben
- h: Der Zeitpunkt der Durchführung der Analysen hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt Gesamtüberleben ab. 1. geplante Interimsanalyse für Gesamtüberleben nach ca. 144 Todesfällen; 2. geplante Interimsanalyse nach ca. 216 Todesfällen; finale Analyse nach ca. 340 Todesfällen. Die Studie wird vom pU als laufend bezeichnet. Ob zu der Studie noch weitere Analysen vorgesehen sind, ist unklar.
- ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl in der Teilpopulation eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPS: Tumor Proportion Score; u. a.: unter anderem; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes

Studie	Intervention	Vergleich ^a
KEYNOTE 040	<p>Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen i. v. Infusion</p> <p>Dosisanpassungen waren nicht erlaubt; Therapieunterbrechungen bzw. Therapieabbruch aufgrund von UEs waren vorgesehen, ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation [3,4]</p>	<p>Therapie nach Wahl des Arztes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methotrexat 40 mg/m² KOF i. v. Infusion wöchentlich; schrittweise Eskalation bis 60 mg/m² KOF wöchentlich bei Abwesenheit von Toxizität möglich ▪ Docetaxel 75 mg/m² KOF i. v. Infusion alle 3 Wochen ▪ Cetuximab 400 mg/m² KOF Initialdosis gefolgt von 250 mg/m² KOF Erhaltungsdosis i. v. Infusion wöchentlich <p>Dosisanpassungen^b aufgrund von UEs waren erlaubt; Therapieunterbrechungen bzw. Therapieabbruch aufgrund von UEs waren vorgesehen</p>
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 3 systemische Therapien zur Behandlung einer rezidivierenden oder metastasierenden Erkrankung ▪ systemische Steroide oder jegliche Form der Immunsuppression innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn ▪ Antitumorthherapie mit monoklonalen Antikörpern innerhalb 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Chemotherapie, zielgerichtete niedermolekulare Therapie oder Bestrahlung 2 Wochen vor Studienbeginn ▪ systemische Therapie einer aktiven Autoimmunerkrankung über die letzten 2 Jahre ▪ Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff ▪ Lebendvakzin innerhalb 30 Tagen vor Studienbeginn <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glukokortikoide (Ausnahmen: inhalative Glukokortikoide zur Kontrolle eines stabilen Asthmas / einer stabilen COPD; zur Therapie eines immunvermittelten UEs) ▪ antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie ▪ Immuntherapie (Ausnahme: Denosumab) ▪ Bestrahlung^c ▪ Lebendvakzine ▪ nur eingeschränkt erlaubt im Methotrexat-Arm: nephrotoxische Therapien, NSARs, hepatotoxische Therapien (einschließlich Alkohol), Trimethoprim/Sulfamethoxazol 		
<p>a: Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie erhielt eine Behandlung mit Methotrexat.</p> <p>b: Bei Methotrexat-Dosen über 40 mg/m² KOF durfte um 10 mg/m² KOF verringert werden, weitere Anpassungen waren nach Rücksprache mit dem Sponsor möglich. Verschiedene Dosisanpassungen von Cetuximab und Docetaxel waren gemäß Studienprotokoll situationsabhängig vorgesehen.</p> <p>c: Bestrahlung einer symptomatischen einzelnen Läsion oder des Gehirns war in Ausnahmefällen möglich nach Rücksprache mit dem Sponsor</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Bei der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 040 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie.

In die Studie KEYNOTE 040 wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Mundhöhle, Mundrachen, unterer Teil des Rachens und Kehlkopf) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie eingeschlossen. Ein kurativer Behandlungsansatz sollte für diese Patientinnen und Patienten nicht mehr infrage kommen. Bei Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit einer platinbasierten Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadium erhalten haben, konnte eine Tumorprogression jederzeit während oder nach dieser Behandlung festgestellt worden sein. Bei Patientinnen und Patienten nach einer multimodalen platinbasierten Therapie (z. B. im lokal fortgeschrittenen Stadium) sollte eine Tumorprogression oder ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie vorliegen. Der ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) musste bei 0 oder 1 liegen. Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 495 Erwachsene im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 247) oder den Vergleichsarm (Therapie nach Wahl des Arztes: N = 248) randomisiert. Für den Fall einer Zuteilung auf den Vergleichsarm erfolgte für Patientinnen und Patienten beider Studienarme bereits vor der Randomisierung die Festlegung der Therapie (jeweils Monotherapie mit Methotrexat, Cetuximab oder Docetaxel). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), PD-L1-Status (stark positiv TPS $\geq 50\%$ vs. nicht stark positiv TPS $< 50\%$) und für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Karzinom des Mundrachens zusätzlich nach Humanes-Papillomavirus (HPV)-Status (positiv vs. negativ). Bei dem Parameter TPS handelt es sich um den prozentualen Anteil von lebenden Tumorzellen, deren Membran teilweise oder komplett gefärbt ist (unabhängig von der Intensität). Aufgrund der Zulassung von Pembrolizumab ist nur eine Teilpopulation dieser Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) relevant (siehe dazu Textausführungen weiter unten).

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm erfolgte ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation [3,4]. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten eine der 3 Therapieoptionen: Methotrexat, Cetuximab oder Docetaxel, jeweils als Monotherapie. Von diesen 3 Vergleichstherapien ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Behandlung mit Methotrexat aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA relevant (siehe dazu Textausführungen weiter unten). Für Methotrexat erfolgte die Behandlung ebenfalls zulassungskonform [5].

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum Auftreten einer bestätigten Progression der Erkrankung, Beginn einer neuen Krebstherapie, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Tod oder bis zum Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab. Der

Eintritt der Krankheitsprogression wurde mittels der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors (RECIST)- Version 1.1 bestimmt.

Nach Abbruch der Studienmedikation (beispielsweise aufgrund einer Krankheitsprogression) konnten Folgetherapien ohne Einschränkungen durchgeführt werden. Ein Therapiewechsel von der Kontroll- auf die Prüfindervention war in der Studie nicht vorgesehen. Eine Auflistung der Folgemedikationen für die relevante Methotrexat-Teilpopulation liegt nicht vor. Aus den Angaben zu den in der gesamten Population der Patientinnen und Patienten mit $TPS \geq 50\%$ erhaltenen Folgetherapien geht hervor, dass die häufigste Folgetherapie in beiden Studienarmen Paclitaxel war (15,6 % im Interventionsarm vs. 18,5 % im Vergleichsarm), gefolgt von Cetuximab (10,9 % vs. 9,2 %) und Methotrexat (7,8 % vs. 9,2 %). Die Gabe von Pembrolizumab als Folgetherapie erfolgte nur in Einzelfällen (3,1 % im Interventionsarm vs. 3,1 % im Vergleichsarm).

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

Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 040

In der Studie KEYNOTE 040 wurden Erwachsene mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen in der Kopf-Hals-Region unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumoren eingeschlossen. Für die Therapie dieser Patientinnen und Patienten standen den Ärztinnen und Ärzten 3 medikamentöse Monotherapien (Therapie nach Wahl des Arztes) zur Auswahl: Cetuximab, Docetaxel und Methotrexat.

Im Zuge der Zulassung wurde die Anwendung von Pembrolizumab zur Behandlung eines rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie jedoch ausschließlich auf Tumoren mit PD-L1-Expression ($TPS \geq 50\%$) beschränkt [6]. Der Anteil der entsprechenden Patientengruppe beträgt mit 129 Patientinnen und Patienten ca. 26 % der gesamten Studienpopulation. Aufgrund der Zulassung bildet nur diese Teilpopulation (im vorliegenden Bericht als **TPS-Teilpopulation** bezeichnet) das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab ab und ist zunächst zu berücksichtigen.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes festgelegt. Diese Therapie umfasst vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation. Bei medikamentösen Therapien ist der Zulassungsstatus zu berücksichtigen. Aus den 3 in der Studie zur Verfügung stehenden Therapieoptionen liegt nur für Methotrexat eine Zulassung als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vor [5]. Die Anwendung von Cetuximab und Docetaxel als Monotherapien ist dagegen nicht zugelassen [7,8]. Entsprechend dem Zulassungsstatus sind deswegen nur diejenigen Patientinnen und Patienten der TPS-Teilpopulation für die Nutzenbewertung relevant, für die vor Randomisierung vom Prüfarzt eine Behandlung mit Methotrexat festgelegt

wurde (**Methotrexat-Teilpopulation**). Sie umfasst mit 16 Erwachsenen im Interventionsarm sowie 21 Erwachsenen im Vergleichsarm 7,5 % der gesamten Studienpopulation. Der pU legt die Ergebnisse für diese Teilpopulation in Form von Subgruppenanalysen zum Merkmal Therapie nach Wahl des Arztes vor.

Für die in der Studie untersuchte Population wird Methotrexat als eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes) gesehen (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Pembrolizumab mit Methotrexat verglichen wurde, können auf Basis dieser Studie ausschließlich Aussagen für die Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die Methotrexat die Therapie nach Wahl des Arztes darstellt.

Insgesamt ist aus obigen Ausführungen zu sehen, dass die Studie KEYNOTE 040 nicht explizit dazu angelegt war, die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchen. Aufgrund der sehr geringen Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Methotrexat-Teilpopulation sind die Ergebnisse dieser Teilpopulation der Studie sehr unpräzise.

Abweichend vom oben beschriebenen Vorgehen zieht der pU für seine Bewertung eine weitere Teilpopulation der Studie heran. Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten der Methotrexat-Teilpopulation schließt er diejenigen in seine Population ein, die aus seiner Sicht in begründeten Fällen Cetuximab oder Docetaxel erhielten, im Folgenden **TPC-Population** (TPC: Therapie nach Wahl des Arztes) genannt. Ob eine Patientin oder ein Patient für Methotrexat geeignet war, wurde laut pU durch eine Befragung der Prüferinnen und Prüfer (mittels des sogenannten TPC-Surveys) vor der Randomisierung festgelegt. Die TPC-Population beinhaltet eine Teilmenge aller Patientinnen und Patienten mit TPS \geq 50 % (der TPS-Teilpopulation). Die TPC-Population wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da sie auch Patientinnen und Patienten einschließt, die entgegen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch nicht zugelassene Monotherapien mit Cetuximab oder Docetaxel erhielten und die zugrunde liegende Befragung nicht verwertbar ist. Eine ausführliche Erläuterung des Vorgehens des pU erfolgt in Abschnitt 2.7.4.1.

Charakterisierung der Population

Für die relevante Methotrexat-Teilpopulation liegen keine Informationen zur Charakterisierung vor.

Die Charakteristika der gesamten TPS-Teilpopulation sind in Anhang B (Tabelle 22) ergänzend dargestellt. In dieser Population zeigen sich insgesamt keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Patientinnen und Patienten der TPS-Teilpopulation waren im Mittel etwa 61 Jahre alt, mehrheitlich männlich (ca. 80 %) und der weißen Hautfarbe (ca. 78 %) zugehörig. Fast alle Patientinnen und Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Angaben zu der Zeit seit der letzten Platintherapie, zur Lokalisation des Primärtumors sowie zu Therapieabbruch oder Studienabbruch liegen nicht vor.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

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. Therapie nach Wahl des Arztes

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KEYNOTE 040	
Mortalität	
Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ab dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder Gabe einer neuen Therapie: alle 12 Wochen bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende
Morbidität	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C-30 und EORTC QLQ-H&N35)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ während der Behandlung, maximal 1 Jahr ▪ 30 Tage nach Ende der Therapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C-30 und EORTC QLQ-H&N35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ während der Behandlung, maximal 1 Jahr ▪ 30 Tage nach Ende der Therapie
Nebenwirkungen	
UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 Tage nach Ende der Therapie oder zu Beginn einer neuen antineoplastischen Behandlung, je nachdem, was zuerst eintritt
SUEs und alle immunvermittelten UEs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 90 Tage nach Ende der Therapie oder 30 Tage nach Beginn einer neuen antineoplastischen Behandlung^a, je nachdem, was zuerst eintritt
<p>a: Anschließend mussten nur noch therapiebezogene SUEs bzw. immunvermittelte UEs berichtet werden. 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>	

Nur der Endpunkt Gesamtüberleben sollte in der Studie KEYNOTE 040 bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben werden. 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. für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs] und immunvermittelte UEs jeglichen Schweregrads zuzüglich 90 Tage) 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 Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

In der relevanten Methotrexat-Teilpopulation liegen keine Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer vor. In der TPS-Teilpopulation werden starke Unterschiede in den mittleren und medianen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen deutlich (siehe Anhang B, Tabelle 23). Es ist zu vermuten, dass hierzu auch in der relevanten Teilpopulation relevante Unterschiede vorliegen.

Auswertung und Datenschnitte

In der Studie KEYNOTE 040 wurden 2 vorab geplante Interimsanalysen durchgeführt: nach Eintritt von ca. 144 Todesfällen (15.04.2016) sowie nach Eintritt von ca. 216 Todesfällen (01.08.2016), jeweils bezogen auf die gesamte Studienpopulation.

Der Zeitpunkt für die finale Auswertung des primären Endpunkts Gesamtüberleben war in der Studie KEYNOTE 040 beim Erreichen der vorab definierten Anzahl von 340 Todesfällen geplant. Der tatsächliche Datenschnitt für diese Auswertung erfolgte allerdings beim Erreichen von 388 Todesfällen am 15.05.2017. Die Ergebnisse dieser finalen Analyse werden vom pU vorgelegt und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Weitere Erläuterungen bezüglich der Relevanz verschiedener Zwischenanalysen finden sich in Abschnitt 2.4.2.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 040	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie 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
 - Krankheitssymptomatik, gemessen mit European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)
 - Krankheitssymptomatik, gemessen mit European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head & Neck 35 (EORTC QLQ-H&N35, Symptomskalen)
 - Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala allgemeiner Gesundheitszustand)
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - ggf. weitere spezifischen 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 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-H&N35)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-H&N35)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
KEYNOTE 040	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>												

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-H&N35)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-H&N35)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–5)	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
KEYNOTE 040	N	H ^a	H ^{b, c, d, e}	H ^{b, c, d, e}	– ^f	H ^{b, c, d, e}	H ^{b, c, d, e}	H ^{c, g}	H ^{c, e}	H ^d	H ^{c, d, e}	H ^{c, g}	H ^{c, e}
<p>a: potenziell ergebnisgesteuerte Berichterstattung; mehrfache Anpassung des Zeitpunkts der Durchführung der Analyse im Studienverlauf (siehe Erläuterungen im Text)</p> <p>b: im Studienverlauf allgemein sinkender Rücklauf des Fragebogens (Anteile für relevante Methotrexat-Teilpopulation nicht berichtet)</p> <p>c: potenziell informative Zensurierung</p> <p>d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>e: unbekannte Behandlungs- und damit Beobachtungsdauern in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation; in der TPS-Teilpopulation großer Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (Interventionsarm 4,3 Monate vs. Vergleichsarm 1,8 Monate) und damit großer Unterschied der Beobachtungsdauer zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm</p> <p>f: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>g: unbekannte Beobachtungsdauern in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation; in der TPS-Teilpopulation großer Unterschied in der medianen Beobachtungsdauer von SUEs zwischen dem Pembrolizumabarm (7,3 Monate) und dem Vergleichsarm (4,6 Monate)</p> <p>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; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>													

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte als hoch eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial aufgrund potenziell ergebnisgesteuerter Berichterstattung als hoch eingeschätzt, was im Folgenden erläutert wird:

Die notwendige Anzahl der Todesfälle für die Durchführung der finalen Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Studienverlauf mehrfach, u. a. nach Durchführung der Interimsanalysen, angepasst. So war die Durchführung der finalen Analyse im initialen Studienprotokoll (01.08.2014) nach Erreichen von 351 Todesfällen vorgesehen. In Amendment 10

(10.03.2016) wurde der Zeitpunkt auf 288 Todesfälle geändert. Im letzten Protokollamendment (Amendment 11, 02.11.2016) wurde der Zeitpunkt für die finale Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben auf 340 Todesfälle erhöht. Der tatsächliche Datenschnitt für die finale Auswertung erfolgte jedoch davon abweichend beim Erreichen von 388 Todesfällen am 15.05.2017. Es ist nicht ersichtlich, warum die finale Analyse auf 388 Todesfällen beruhte, obwohl die letzte Anpassung des finalen Auswertungszeitpunkts (Amendment 11) 340 Todesfälle für die Analyse festlegte. Es ist nicht auszuschließen, dass dies unter Kenntnis der Ergebnisse erfolgte.

Zu der oben beschriebenen Problematik kommt hinzu, dass Amendment 11 nach Durchführung der 2. geplanten Interimsanalyse erstellt wurde. Aus diesem Grund ist nicht auszuschließen, dass die darin enthaltene Änderung der Fallzahl und des Auswertungszeitpunkts für die finale Analyse durch die Interimsanalysen gesteuert wurden.

Insgesamt ist auf Basis der verfügbaren Informationen nicht auszuschließen, dass die entsprechenden Anpassungen der Analyse zum Gesamtüberleben im Studienverlauf das Ergebnis zum Gesamtüberleben im relevanten Maß verzerrt haben.

Für die Ergebnisse der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingeschätzt. Grund hierfür ist zum einen ein im Studienverlauf sinkender und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Rücklauf der ausgefüllten Fragebogen (wobei Anteile für die relevante Methotrexat-Teilpopulation vom pU nicht berichtet werden, siehe Abschnitt 2.7.4.2). Zum anderen führen auch das Vorliegen einer potenziell informativen Zensierung, unbekannte Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Methotrexat-Teilpopulation sowie die fehlende Verblindung bei einer subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sind keine verwertbaren Daten vorhanden, daher wird für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt kein Verzerrungspotenzial bestimmt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte zu Nebenwirkungen, ausgenommen Abbruch wegen UEs, wird deshalb als hoch eingeschätzt, da die Beobachtungszeiträume für diese Endpunkte in der relevanten Teilpopulation nicht bekannt sind. Diese unterscheidet sich jedoch deutlich in der TPS-Teilpopulation (siehe Tabelle 23 in Anhang B), sodass zu vermuten ist, dass hierzu auch in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation relevante Unterschiede vorliegen. Für SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt zudem eine potenziell informative Zensierung vor. Für den Endpunkt immunvermittelte UEs führt zusätzlich die fehlende Verblindung bei einer subjektiven Endpunkterhebung zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs führt allein die

fehlende Verblindung bei einer subjektiven Endpunkterhebung zum hohen Verzerrungspotenzial.

Weitere Ausführungen zum Verzerrungspotenzial finden sich in Abschnitt 2.7.4.2.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die TPC-Population für alle Endpunkte ausgenommen Gesamtüberleben als hoch. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben bewertet er mit niedrig und sieht für diesen Endpunkt insbesondere keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit Methotrexat bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{TPS} \geq 50\%$) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven für die relevante Methotrexat-Teilpopulation liegen nicht vor.

Die Ergebnisse für die gesamte Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit $\text{TPS} \geq 50\%$ werden in Anhang B ergänzend dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Pembrolizumab vs. Methotrexat HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	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 040					
Mortalität					
Gesamtüberleben	16	17,0 [5,7; n. b.] 10 (62,5)	21	6,0 [1,6; 9,0] 18 (85,7)	0,47 [0,19; 1,15] ^c ; 0,100
Morbidität^d					
Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e					
Erschöpfung	16	2,1 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	2,1 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	1,99 [0,41; 9,69]; 0,394
Übelkeit und Erbrechen	16	5,9 [0,7; n. b.] 8 (50,0)	19	n. e. [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,70 [0,18; 2,71]; 0,609
Schmerzen	16	n. e. [0,8; n. b.] 6 (37,5)	19	2,1 [0,7; 3,8] 8 (42,1)	0,50 [0,13; 1,94]; 0,314
Dyspnoe	16	7,6 [1,4; n. b.] 7 (43,8)	19	4,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,71 [0,16; 3,12]; 0,646
Schlaflosigkeit	16	n. e. [0,7; n. b.] 6 (37,5)	19	3,7 [1,2; n. b.] 5 (26,3)	1,03 [0,18; 6,00]; 0,970
Appetitverlust	16	8,0 [0,7; n. b.] 8 (50,0)	19	1,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	2,17 [0,24; 19,33]; 0,489
Verstopfung	16	3,6 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	n. e. [0,7; n. b.] 4 (21,1)	1,42 [0,26; 7,71]; 0,682
Diarrhö	16	k. A. 5 (31,3)	16	k. A. 2 (10,5)	k. A.
Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Symptomskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e					
Schmerzen	16	1,4 [0,7; 8,7] 10 (62,5)	19	n. e. [0,7; n. b.] 4 (21,1)	1,96 [0,41; 9,45]; 0,402
Schluck- probleme	16	7,3 [2,1 n. b.] 8 (50,0)	19	4,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	1,11 [0,20; 6,10]; 0,906
Gefühls- störungen	16	2,6 [0,7; n. b.] 8 (50,0)	19	n. e. [0,7; n. b.] 4 (21,1)	1,83 [0,36; 9,15]; 0,464
Sprachprobleme	16	4,3 [1,2; n. b.] 8 (50,0)	19	0,8 [0,7; n. b.] 7 (36,8)	0,51 [0,15; 1,75]; 0,286

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Pembrolizumab vs. Methotrexat HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	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 040					
Zahnprobleme	16	n. e. [8,9; n. b.] 3 (18,8)	19	n. e. [1,5; n. b.] 2 (10,5)	1,17 [0,10; 14,26]; 0,903
Probleme beim Mundöffnen	16	n. e. [2,2; n. b.] 4 (25,0)	19	4,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	1,74 [0,18; 16,51]; 0,628
Mund- trockenheit	16	4,4 [1,4; n. b.] 7 (43,8)	19	4,5 [0,8; n. b.] 3 (15,8)	2,97 [0,34; 25,83]; 0,324
klebriger Speichel	16	n. e. [1,4; n. b.] 5 (31,3)	19	1,8 [0,7; n. b.] 7 (36,8)	0,71 [0,16; 3,13]; 0,647
Husten	16	2,1 [0,7; 8,7] 9 (56,3)	19	4,7 [0,7; 4,7] 3 (15,8)	3,49 [0,40; 30,12]; 0,256
Krankheits- gefühl	16	6,2 [1,4; n. b.] 8 (50,0)	19	1,5 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,83 [0,14; 5,11]; 0,842
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten ^f		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^d					
gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g					
allgemeiner Gesundheits- zustand	16	4,9 [0,7; 16,2] 8 (50,0)	19	0,8 [0,7; n. b.] 7 (36,8)	0,75 [0,19; 2,92]; 0,676
Rollenfunktion	16	n. e. [1,2; n. b.] 7 (43,8)	19	0,7 [0,7; 2,4] 9 (47,4)	0,29 [0,08; 1,07]; 0,064
körperliche Funktion	16	n. e. [0,7; n. b.] 6 (37,5)	19	0,8 [0,7; n. b.] 7 (36,8)	0,72 [0,19; 2,80]; 0,640
emotionale Funktion	16	n. e. [0,7; n. b.] 7 (43,8)	19	n. e. [0,7; n. b.] 5 (26,3)	2,07 [0,41; 10,40]; 0,378
kognitive Funktion	16	4,3 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	3,5 [0,7; 3,5] 5 (26,3)	1,88 [0,36; 9,75]; 0,451
soziale Funktion	16	9,7 [0,7; n. b.] 7 (43,8)	19	1,5 [0,7; n. b.] 6 (31,6)	0,93 [0,21; 4,09]; 0,926

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Methotrexat		Pembrolizumab vs. Methotrexat HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	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 040					
gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Funktionskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e					
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	16	3,6 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	0,8 [0,7; 3,7] 10 (52,6)	0,49 [0,16; 1,53]; 0,223
Probleme mit Sozialkontakten	16	n. e. [1,4; n. b.] 6 (37,5)	19	0,8 [0,7; n. b.] 8 (42,1)	0,50 [0,14; 1,82]; 0,297
verminderte Sexualität	16	2,1 [0,7; n. b.] 9 (56,3)	19	1,2 [0,7; n. b.] 5 (26,3)	0,99 [0,25; 3,97]; 0,991
Nebenwirkungen^h					
UEs (ergänzend dargestellt)	16	0,6 [0,1; 3,0] 16 (100,0)	20	0,6 [0,3; 1,1] 19 (95,0)	–
SUEs	16	n. e. [3,0; n. b.] 7 (43,8)	20	n. e. [9,4; n. b.] 7 (35,0)	1,08 [0,38; 3,12] ⁱ ; 0,881
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	16	26,8 [3,3; n. b.] 9 (56,3)	20	5,4 [1,1; 17,1] 14 (70,0)	0,45 [0,19; 1,08] ⁱ ; 0,074
Abbruch wegen UEs	16	k. A. 1 (6,3)	20	k. A. 4 (20,0)	k. A.
immunvermittelte UEs	16	43,3 [9,4; n. b.] 6 (37,5)	20	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (5,0)	6,21 [0,73; 52,67] ⁱ ; 0,094
schwerwiegende immunvermittelte UEs	16	k. A. 3 (18,8)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	16	k. A. 0 (0)	20	k. A. 0 (0)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat (Fortsetzung)

<p>a: Effekt und KI aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)</p> <p>b: p-Wert aus Wald-Test</p> <p>c: abweichende Ergebnisse im Studienbericht (entnommen aus Forest Plot zur Subgruppenanalyse, statistisches Modell ist unklar und ist nicht prädefiniert): HR [95 %-KI]: 0,38 [0,17; 0,85].</p> <p>d: Ergebnisse für alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die zu mindestens 1 patientenberichteten Endpunkt eine Auswertung vorlag</p> <p>e: Verschlechterung wird als Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert.</p> <p>f: Für die Methotrexat-Teilpopulation liegen keine verwertbaren Daten vor, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2.</p> <p>g: Verschlechterung wird als Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert</p> <p>h: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, mit Gruppenzuteilung entsprechend der erhaltenen Medikation</p> <p>i: Effekt und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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; HPV: humanes Papillomavirus; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Der pU trifft alle Aussagen zu den Endpunkten auf Basis der TPC-Population, während in diesem Bericht alle Aussagen auf die relevante Methotrexat-Teilpopulation bezogen werden (siehe Abschnitt 2.3.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des stratifizierten Cox-Modells herangezogen, welches dem im Studienbericht für die Gesamtpopulation prädefinierten Modell entspricht. Das Ergebnis für dieses Modell zeigt in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der vorliegenden Datensituation werden zur Unterstützung der Interpretation der Ergebnisse der Methotrexat-Teilpopulation – aufgrund der sehr kleinen Größe der relevanten Population und damit verbundener geringer Präzision der Effektschätzung – die Ergebnisse in der TPS-Teilpopulation betrachtet (siehe Tabelle 24 und Abbildung 1 in Anhang B). Das Ergebnis für

den Endpunkt Gesamtüberleben für die TPS-Teilpopulation zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab.

In dieser spezifischen Datenkonstellation lässt sich aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen der Methotrexat- und der TPS-Teilpopulation in der Gesamtschau qualitativ ableiten, dass es in der Methotrexat-Teilpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gibt. Das Ausmaß dieses Effekts ist jedoch nicht quantifizierbar.

Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat.

Der pU leitet für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der TPC-Population einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Morbidität

Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Der Endpunkt Krankheitssymptomatik wird anhand folgender Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gemessen: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Für den Endpunkt Diarrhö liefert der pU keine Effektschätzung, eine Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist daher nicht möglich. In weiteren Symptomskalen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU auf Basis der TPC-Population.

Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Symptomskalen)

Krankheitssymptomatik wird zusätzlich zu einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 mit folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-H&N35 gemessen: Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten und Krankheitsgefühl. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich in keiner dieser Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Schmerzen, Schluckprobleme,

Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten und Krankheitsgefühl jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die im vorliegenden Bericht nicht herangezogene Symptomskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme des EORTC QLQ H&N35 für die TPC-Population einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor (vergleiche Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU für die TPC-Population.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala allgemeiner Gesundheitszustand)

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit der Skala allgemeiner Gesundheitszustand sowie den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, beinhaltet folgende Skalen: allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Abnahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich in keiner dieser Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU für die TPC-Population.

EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-H&N35, beinhaltet folgende Skalen: Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen, definiert als Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Es zeigt sich in keiner dieser Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Probleme in der Öffentlichkeit zu

essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU leitet aus den oben genannten Skalen auf Basis der TPC-Population ebenfalls keinen Zusatznutzen ab, allerdings ordnet er alle Skalen des EORTC QLQ-H&N35 der Morbidität zu.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liefert der pU keine Effektschätzung, in der Pembrolizumab-Gruppe wurde 1 Therapieabbruch wegen UEs dokumentiert, in der Methotrexat-Gruppe brachen 4 Personen die Behandlung wegen UEs ab. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU auf Basis der TPC-Population.

Immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs zeigt sich in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der vorliegenden Datensituation wird zur Unterstützung der Interpretation der Ergebnisse der Methotrexat-Teilpopulation aufgrund der sehr kleinen Größe der relevanten Population und damit verbundener geringer Präzision der Effektschätzung die Ergebnisse in der TPS-Teilpopulation betrachtet (siehe Tabelle 24 und Abbildung 2 in Anhang B). Das Ergebnis für den Endpunkt immunvermittelte UEs für die TPS-Teilpopulation zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Methotrexat- und der TPS-Teilpopulation lässt sich darauf schließen, dass es für den Endpunkt immunvermittelte UEs einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab gibt. Das Ausmaß dieses Effekts ist jedoch nicht quantifizierbar.

Es ergibt sich für den Endpunkt immunvermittelte UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der sein Ergebnis für den Endpunkt immunvermittelte UEs auf Basis der TPC-Population ableitet.

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

In der relevanten Methotrexat-Teilpopulation wurden insgesamt 3 schwerwiegende immunvermittelte UEs – alle im Pembrolizumab-Arm – dokumentiert. Schwere immunvermittelte

UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sind nicht aufgetreten. Es ergibt sich für die Endpunkte immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelte SUEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU auf Basis der TPC-Population.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sollten die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet werden:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Region (Europa / Nordamerika / Rest der Welt)

Für keinen der eingeschlossenen Endpunkte liegen Subgruppenanalysen für die relevante Methotrexat-Teilpopulation vor.

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 [9].

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 13).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt immunvermittelte UEs

Aus den Studienergebnissen geht hervor, dass der überwiegende Anteil immunvermittelter UEs nicht schwerwiegend oder schwer ist. Daher wird der Endpunkt immunvermittelte UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU nimmt für den Endpunkt immunvermittelte UEs keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vor.

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Methotrexat

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Methotrexat Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	17,0 vs. 6,0 HR: 0,47 [0,19; 1,15]; p = 0,100 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen ^c , Ausmaß: nicht quantifizierbar
Morbidität		
Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
Erschöpfung	2,1 vs. 2,1 HR: 1,99 [0,41; 9,69]; p = 0,394	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	5,9 vs. n. e. HR: 0,70 [0,18; 2,71]; p = 0,609	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	n. e. vs. 2,1 HR: 0,50 [0,13; 1,94]; p = 0,314	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	7,6 vs. 4,5 HR: 0,71 [0,16; 3,12]; p = 0,646	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n. e. vs. 3,7 HR: 1,03 [0,18; 6,00]; p = 0,970	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	8,0 vs. 1,5 HR: 2,17 [0,24; 19,33]; p = 0,489	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	3,6 vs. n. e. HR: 1,42 [0,26; 7,71]; p = 0,682	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Symptomskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
Schmerzen	1,4 vs. n. e. HR: 1,96 [0,41; 9,45]; p = 0,402	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schluckprobleme	7,3 vs. 4,5 HR: 1,11 [0,20; 6,10]; p = 0,906	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlsstörungen	2,6 vs. n. e. HR: 1,83 [0,36; 9,15]; p = 0,464	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sprachprobleme	4,3 vs. 0,8 HR: 0,51 [0,15; 1,75]; p = 0,286	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zahnprobleme	n. e. vs. n. e. HR: 1,17 [0,10; 14,26]; p = 0,903	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Probleme beim Mundöffnen	n. e. vs. 4,5 HR: 1,74 [0,18; 16,51]; p = 0,628	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Methotrexat (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Methotrexat Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mundtrockenheit	4,4 vs. 4,5 HR: 2,97 [0,34; 25,83]; p = 0,324	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
klebriger Speichel	n. e. vs. 1,8 HR: 0,71 [0,16; 3,13]; p = 0,647	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	2,1 vs. 4,7 HR: 3,49 [0,40; 30,12]; p = 0,256	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsgefühl	6,2 vs. 1,5 HR: 0,83 [0,14; 5,11]; p = 0,842	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
allgemeiner Gesundheitszustand	4,9 vs. 0,8 HR: 0,75 [0,19; 2,92]; p = 0,676	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	n. e. vs. 0,7 HR: 0,29 [0,08; 1,07]; p = 0,064	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	n. e. vs. 0,8 HR: 0,72 [0,19; 2,80]; p = 0,640	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 2,07 [0,41; 10,40]; p = 0,378	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	4,3 vs. 3,5 HR: 1,88 [0,36; 9,75]; p = 0,451	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	9,7 vs. 1,5 HR: 0,93 [0,21; 4,09]; p = 0,926	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	3,6 vs. 0,8 HR: 0,49 [0,16; 1,53]; p = 0,223	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Probleme mit Sozialkontakten	n. e. vs. 0,8 HR: 0,50 [0,14; 1,82]; p = 0,297	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
verminderte Sexualität	2,1 vs. 1,2 HR: 0,99 [0,25; 3,97]; p = 0,991	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,08 [0,38; 3,12]; p = 0,881	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)	26,8 vs. 5,4 HR: 0,45 [0,19; 1,08]; p = 0,074	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Methotrexat (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Methotrexat Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UEs ^d	k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UEs	43,3 vs. n. e. HR: 6,21 [0,73; 52,67]; p = 0,094 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Höherer Schaden ^c , Ausmaß: nicht quantifizierbar
immunvermittelte schwerwiegende UEs ^e	k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	kein Ereignis aufgetreten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Die Einschätzung beruht auf der Gesamtschau der Ergebnisse für die relevante Methotrexat-Teilpopulation unter Berücksichtigung der statistisch signifikanten Ergebnisse der TPS-Teilpopulation (siehe Abschnitt 2.4.3 und Anhang B).</p> <p>d: Im Pembrolizumab-Arm trat 1 Abbruch wegen UEs auf vs. 4 im Methotrexat-Arm.</p> <p>e: Im Pembrolizumab-Arm traten 3 schwerwiegende immunvermittelte UEs auf vs. 0 im Methotrexat-Arm.</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (Mortalität: Gesamtüberleben)	Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: immunvermittelte UEs)

In der Gesamtschau der Ergebnisse der relevanten Methotrexat-Teilpopulation unter Berücksichtigung der Ergebnisse der TPS-Teilpopulation zeigen sich sowohl positive (Gesamtüberleben) als auch negative (immunvermittelte UEs) Effekte von Pembrolizumab gegenüber Methotrexat. Das Ausmaß dieser Effekte ist jeweils nicht quantifizierbar.

Insbesondere aufgrund der sehr kleinen Größe der relevanten Population sind die Ergebnisse der Studie auch für weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sehr unpräzise. In der Gesamtschau ist jedoch nicht davon auszugehen, dass potenzielle Nachteile in all diesen Endpunkten den Überlebensvorteil von Pembrolizumab infrage stellen bzw. aufwiegen können.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Methotrexat.

Für Erwachsene, für die eine andere patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes geeignet ist, liegen keine Daten vor.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ^b	Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist. c: In der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 040 wurde Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat untersucht. In der Studie waren 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.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($TPS \geq 50\%$) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Der pU leitet diesen Zusatznutzen auf Basis der TPC-Population ab, während für diese Nutzenbewertung die Methotrexat-Teilpopulation herangezogen wird (vergleiche Abschnitt 2.7.4.1).

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

Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 30.11.2018 [Epub ahead of print].

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized trial of MK-3475 (pembrolizumab) versus standard treatment in subjects with recurrent or metastatic head and neck cancer: Clinical trials results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 18.05.2018 [Zugriff: 31.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001749-26/results>.

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized trial of MK-3475 (pembrolizumab) versus standard treatment in subjects with recurrent or metastatic head and neck cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 31.10.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001749-26.

Merck Sharp & Dohme. Pembrolizumab (MK-3475) versus standard treatment for recurrent or metastatic head and neck cancer (MK-3475-040/KEYNOTE-040): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.08.2018 [Zugriff: 31.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02252042>.

Merck Sharp & Dohme. Pembrolizumab (MK-3475) versus standard treatment for recurrent or metastatic head and neck cancer (MK-3475-040/KEYNOTE-040): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.08.2018 [Zugriff: 31.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252042>.

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized trial of MK-3475 (pembrolizumab) versus standard treatment in subjects with recurrent or metastatic head and neck cancer; study MK-3475-040/KEYNOTE-040; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized trial of MK-3475 (pembrolizumab) versus standard treatment in subjects with recurrent or metastatic head and neck cancer; study MK-3475-040/KEYNOTE-040; Zusatzanalysen ("subjects with $TPS \geq 50\%$, TPC population") [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized trial of MK-3475 (pembrolizumab) versus standard treatment in subjects with recurrent or metastatic head and neck cancer; study MK-3475-040/KEYNOTE-040; Zusatzanalysen ("subjects with TPS \geq 50%") [unveröffentlicht]. 2018.

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 G-BA hat für Pembrolizumab zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese umfasst laut dem G-BA vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation. Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.

Der pU benennt als Vergleichstherapie die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes und wiederholt damit zunächst die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Bei der weiteren Beschreibung seiner Vergleichstherapie gibt der pU an, zusätzlich zu Methotrexat auch nicht zugelassene Monotherapien mit Cetuximab und Docetaxel zu berücksichtigen, sofern für deren Einsatz eine plausible medizinische Rationale vorliege.

Seine Wahl der Optionen innerhalb der Vergleichstherapie begründet der pU wie folgt: Für die Wahl der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren sei im Allgemeinen entscheidend, ob die Patientin bzw. der Patient platinrefraktär ist oder ob ein frühes Rezidiv nach einer platinbasierten Therapie vorliegt, abhängig hiervon wird eine Platin-Retherapie durchgeführt. Laut pU wird jedoch eine erneute Behandlung mit einer platinbasierten Therapie für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht durchgeführt [10,11]. Bei Nivolumab handele es sich um eine recht neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert für das vorliegende Anwendungsgebiet noch unklar sei. Eine Operation oder Strahlentherapie mit palliativer Indikation können lediglich in gesonderten Fällen in Erwägung gezogen werden. Letztendlich bestehe eine limitierende Anzahl an (zugelassenen) Therapieoptionen, weswegen in der Versorgung nicht zugelassene Therapieoptionen, wie Cetuximab oder Docetaxel angewandt werden. Dabei sei für die Wahl der richtigen Therapie wichtig, dass der Arzt sich auf Basis der individuellen Situation jedes einzelnen Patienten für eine bestimmte Therapieoption entscheide, deren Zulassungsstatus dabei zum Wohle der Patientinnen und Patienten in den Hintergrund rücke.

Der Auslegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU wird nicht gefolgt. Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit die Nutzenbewertung orientiert sich am Zulassungsstatus in Deutschland. Sowohl Cetuximab als auch Docetaxel sind nicht als Monotherapien zugelassen [7,8] und sind damit nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Dabei wird in den Studien die Umsetzung der Therapie nach Wahl des Arztes überprüft. Die vom G-BA genannte Einschränkung für medikamentöse Therapien (Beachtung des Zulassungsstatus) wird berücksichtigt.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)

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 es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens einer Monotherapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie zu ermitteln.

Der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien wird mit Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichstherapie gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

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

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist 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. Dabei wurden keine weiteren relevanten Studien zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet 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 zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in der Therapie eines rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms in der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie umfasst die Studie KEYNOTE 040.

Die Studie KEYNOTE 040 ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab wird eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus dieser Studie eingeschlossen, bei denen entsprechend der Zulassung von Pembrolizumab [3,4] PD-L1-exprimierende Tumoren (TPS \geq 50 %) vorliegen (TPS-Teilpopulation). Aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA (siehe Abschnitt 2.7.1) ist zudem nur die Teilpopulation dieser Patientinnen und Patienten relevant, für die vor Randomisierung vom Prüfarzt eine Behandlung mit Methotrexat festgelegt wurde (Methotrexat-Teilpopulation). Der pU nimmt dagegen seine Bewertung auf Basis der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) vor und hieraus der Patientinnen und Patienten, die entweder eine Methotrexat-Therapie erhielten oder für eine Behandlung mit Methotrexat nicht geeignet gewesen waren und deswegen Docetaxel oder Cetuximab erhielten (siehe Abschnitt 2.7.4.1).

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

2.7.4.1 Studiendesign und Population

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

Methotrexat-Teilpopulation als relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 040

In der Studie KEYNOTE 040 wurden Erwachsene mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen in der Kopf-Hals-Region unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumoren eingeschlossen (insgesamt 495 Patientinnen und Patienten). Für die Therapie dieser Patientinnen und Patienten standen den Ärztinnen und Ärzten 3 medikamentöse Monotherapien (Therapie nach Wahl des Arztes) zur Auswahl: Cetuximab, Docetaxel und Methotrexat, jeweils als Monotherapie. Die Wahl der geeigneten Therapie musste bereits vor Randomisierung erfolgen.

Gemäß Zulassung ist die Anwendung von Pembrolizumab zur Behandlung eines rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie auf Tumoren mit PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %) beschränkt [3,4]. Der Anteil der entsprechenden Patientengruppe beträgt mit 129 Patientinnen und Patienten ca. 26 % der gesamten Studienpopulation. Aufgrund der Zulassung bildet nur diese Teilpopulation (im vorliegenden Bericht **TPS-Teilpopulation** genannt) das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab ab und ist zunächst zu berücksichtigen.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Abschnitt 2.7.1) sind jedoch nur diejenigen Patientinnen und Patienten der TPS-Teilpopulation relevant, für die vor Randomisierung von der Prüferärztin / vom Prüferarzt eine Behandlung mit Methotrexat festgelegt wurde (**Methotrexat-Teilpopulation**). Diese Teilpopulation umfasst mit 37 Patientinnen und Patienten 7,5 % der gesamten Studienpopulation. Für die in der Studie untersuchte Population stellt Methotrexat eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes) dar (siehe Textabschnitt weiter unten).

Relevante Population aus Sicht des pU

Abweichend vom oben beschriebenen Vorgehen zieht der pU für seine Bewertung eine weitere Teilpopulation der Studie KEYNOTE 040 heran. Dabei handelt es sich zwar ebenfalls um Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %), von diesen berücksichtigt der pU jedoch

- diejenigen Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm Methotrexat erhielten (Methotrexat-Teilpopulation) plus

- diejenigen Patientinnen und Patienten aus den Docetaxel- und Cetuximab-Studienarmen, die eine entsprechende Behandlung aufgrund der Nichteignung für Methotrexat erhielten.

Ob eine Patientin oder ein Patient für Methotrexat geeignet war, wurde laut pU durch eine Befragung der Prüferinnen und Prüfer (mittels des sogenannten TPC-Surveys) vor der Randomisierung festgelegt. Der pU liefert in Modul 4 A (Tabelle 4-15) Ergebnisse dieser Befragung für die Patientinnen und Patienten, die aus seiner Sicht die TPC-Population bilden, und beschreibt, dass diese Abfrage die Darstellung der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Population ermögliche. Die Population des pU (**TPC-Population**) umfasst mit insgesamt 109 Patientinnen und Patienten nur eine Teilmenge der gesamten TPS-Teilpopulation.

Das Vorliegen der Befragung der Prüferinnen und Prüfer begründet nicht, dass für die Bewertung des Zusatznutzens die Population herangezogen werden kann, die Patientinnen und Patienten umfasst, die im Vergleichsarm in Deutschland nicht zugelassene Therapieoptionen erhielten. Auch der G-BA weist in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit darauf hin, dass der Zulassungsstatus der medikamentösen Therapien grundsätzlich zu berücksichtigen ist.

Dessen ungeachtet ist die vom pU durchgeführte Befragung nicht verwertbar. Laut dem Fragebogen sollte für jede Patientin oder jeden Patienten zwischen folgenden Antwortkategorien gewählt werden: (1) ob sie oder er nach Ermessen des Prüfers für Methotrexat geeignet ist und Methotrexat bekommen hat; (2) ob sie oder er nach Ermessen des Prüfers nicht für Methotrexat geeignet ist oder (3) ob sie oder er nach Ermessen des Prüfers für Methotrexat zwar geeignet ist, aber eine andere Therapie bekommen hat. Es bleibt unklar, warum die Patientinnen und Patienten, die laut Befragung für Methotrexat geeignet waren, dann doch eine andere Therapie bekommen haben, obwohl Methotrexat laut Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die vornehmliche medikamentöse Therapieoption darstellt. Des Weiteren kann über diese Befragung nicht sichergestellt werden, dass für diejenigen Patientinnen und Patienten, für die Methotrexat nicht geeignet ist, Docetaxel bzw. Cetuximab die richtige Vergleichstherapie im Sinne der patientenindividuellen Therapie darstellt, da dies in dem Fragebogen für die Ärztinnen und Ärzte gar nicht abgefragt wurde.

Zusammenfassend wird die TPC-Population nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Ergänzend werden dennoch Ergebnisse für die gesamte Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %), TPS-Teilpopulation, dargestellt (siehe Anhang B).

Methotrexat als patientenindividuelle Therapie in der Studie KEYNOTE 040

Der G-BA hat für Pembrolizumab zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese umfasst laut G-BA vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der

Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation. Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.

Wie oben bereits beschrieben, wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Teilpopulation der Studie herangezogen, für die vor Randomisierung Methotrexat als Therapie gewählt wurde. Aufgrund der gewählten Einschlusskriterien sollten in der Studie zum einen Patientinnen und Patienten untersucht werden, bei denen ein Rezidiv oder eine Progression innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Therapie aufgetreten war, aber auch Patientinnen und Patienten, bei denen eine Progression unter der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadiums jederzeit (also auch später als 6 Monate) festgestellt wurde. Für die 1. Patientengruppe (mit Rezidiv oder Progression zeitnah nach einer platinbasierten Therapie) stellt Methotrexat die zugelassene und etablierte medikamentöse Therapieoption dar. Für die Patientinnen und Patienten mit einem späten Rezidiv kann alternativ z. B. eine Retherapie mit platinhaltigem Regime erfolgen. Wie groß der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der Methotrexat-Teilpopulation ist, ist unklar. Aufgrund der Informationen zu Nachfolgetherapien für die TPS-Teilpopulation ist jedoch nicht vom relevanten Anteil dieser Patientengruppe auszugehen. Insgesamt wird Methotrexat als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen. Es bleibt dennoch unklar, ob die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich auch für eine palliative Therapie mit nicht medikamentösen Verfahren (Operation und / oder Strahlentherapie) geeignet gewesen wären.

Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Studiendesign der Studie KEYNOTE 040 sind weitgehend ausreichend. Für die relevante Teilpopulation liegen jedoch keine Daten zu Patientencharakteristika vor, da der pU Angaben für die aus seiner Sicht relevante TPC-Population macht (siehe oben). Für eine umfassende Charakterisierung der Studie wurden einige Angaben ergänzt, dies betraf insbesondere Angaben zu der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Methotrexat-Teilpopulation. Eine ausführliche Beschreibung der Studie KEYNOTE 040 erfolgt in Abschnitt 2.3.2.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass sich die Studienergebnisse der Studie KEYNOTE 040 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der Anwendung verschiedener Therapieoptionen im Kontrollarm auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Die Aussage bezüglich der Übertragbarkeit der Vergleichstherapie unterstützt er durch den Verweis auf eine prospektiv durchgeführte Befragung (TPC-Survey) der Prüferinnen und Prüfer hinsichtlich der Therapierationale für den nicht zugelassenen Einsatz von Cetuximab und Docetaxel als Monotherapien.

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

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial 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 eingeht, befinden sich in Modul 4 A Anhang 4-E.

Die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials ist für die vom pU für direkte Vergleiche eingeschlossene Studie KEYNOTE 040 vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt. Das offene Studiendesign der Studie wird bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Der endpunktspezifischen Bewertung, bei der sich der pU jeweils auf die aus seiner Sicht relevante TPC-Population der Studie bezieht (siehe Abschnitt 2.7.4.1), wird nicht in allen Punkten gefolgt. Es wurde nachträglich eine Bewertung für die relevante Methotrexat-Teilpopulation vorgenommen.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben bewertet der pU das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als niedrig. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, und das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als hoch eingeschätzt. Grund hierfür ist die potenziell ergebnisgesteuerte Berichterstattung in der Studie KEYNOTE 040, welche in Abschnitt 2.4.2 ausführlich erläutert ist.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben über EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) als hoch. Diese Einschätzung wird auch für die relevante Methotrexat-Teilpopulation übernommen.

Das hohe Verzerrungspotenzial begründet sich zum einen jeweils in der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Zum anderen ist in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation der Anteil fehlender Werte zu den entsprechenden Behandlungszyklen nach Studienbeginn unklar, da hierzu keine Angaben vorliegen. In der TPS-Teilpopulation ist dabei

ein allgemein sinkender und zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Rücklauf der Fragebogen zu beobachten. So fehlten für den Fragebogen EORTC QLQ-H&N35 zu Woche 9 die Werte für 25,0 % der in den Interventionsarm randomisierten Patientinnen und Patienten und für 57,9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 fehlten zum selben Zeitpunkt im Interventionsarm die Werte für 25,0 % und im Vergleichsarm für 56,1 % der Patientinnen und Patienten der TPS-Teilpopulation. Es ist wahrscheinlich, dass in der relevanten Teilpopulation eine vergleichbare Situation vorliegt.

Des Weiteren sind für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Krankheitssymptomatik für die relevante Methotrexat-Teilpopulation keine Beobachtungszeiträume angegeben. In der ergänzend dargestellten TPS-Teilpopulation kann für Endpunkte beider Kategorien von einer potenziell informativen Zensierung bei unterschiedlichen medianen Beobachtungszeiträumen ausgegangen werden, weil sich die Behandlungsdauern wesentlich voneinander unterscheiden (Interventionsarm 4,3 Monate vs. Vergleichsarm 1,8 Monate, Verhältnis der Behandlungszeiten: 42 %, siehe Anhang B Tabelle 23). Es ist wahrscheinlich, dass in der relevanten Teilpopulation eine vergleichbare Situation vorliegt.

Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der EQ-5D VAS (Gesundheitszustand) entfällt, da vom pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vorgelegt wurden (siehe auch Abschnitt 2.7.4.3.2).

Nebenwirkungen

Für die Ergebnisse der Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3] und immunvermittelte UEs) bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als hoch. Diese Einschätzung wird auch für die Methotrexat-Teilpopulation übernommen. Zusätzlich wird für die Ergebnisse der immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist unklar, wie sich die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen in der relevanten Teilpopulation unterscheiden. In der ergänzend dargestellten TPS-Teilpopulation liegen unterschiedliche mediane Beobachtungszeiträume zwischen den Studienarmen vor (Interventionsarm 4,3 Monate vs. Vergleichsarm 1,8 Monate, Verhältnis der Behandlungszeiten: 42 %). Für SUEs erfolgte eine Nachbeobachtung von 90 Tagen nach Therapieende. Der pU berichtet hier für die TPS-Teilpopulation eine mediane Beobachtungszeit von 7,3 Monaten im Interventionsarm und 4,6 Monaten im Vergleichsarm (Verhältnis der Beobachtungszeiten: 63 %, siehe Anhang B Tabelle 23). Von einer potenziell informativen Zensierung kann in den Nebenwirkungsendpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ausgegangen werden, jedoch in unterschiedlicher Stärke. Es ist wahrscheinlich, dass in der relevanten Teilpopulation eine vergleichbare Situation vorliegt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs und zusätzlich für immunvermittelte UEs liegt eine fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vor.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Der pU verwendet für die Endpunkte Gesamtüberleben, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 Ereigniszeitanalysen. Dafür wendet er ein Cox-Modell an, stratifiziert für die Randomisierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ). Das Modell war im Studienbericht prädefiniert und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Zur statistischen Testung verwendet der pU einen 2-seitigen Wald-Test.

Zusätzlich liegen im Studienbericht Ergebnisse eines weiteren Modells vor. Diese Analyse war aber weder prädefiniert noch geht aus den Unterlagen hervor, wie das Modell aufgebaut ist bzw. ob und wie Faktoren in dem Modell berücksichtigt wurden. Das Ergebnis dieser Analyse wird in der vorliegenden Bewertung ergänzend dargestellt.

Für die Berechnung der Effektschätzung der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen verwendet der pU ein unstratifiziertes Cox-Modell. Zur statistischen Testung verwendet er einen 2-seitigen Wald-Test.

Kaplan-Meier-Kurven werden vom pU für die relevante Teilpopulation nicht vorgelegt.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der Methodik der eingesetzten Sensitivitätsanalysen, angewandt auf die vom pU für die Nutzenbewertung herangezogene TPC-Population. Da in der vorliegenden Nutzenbewertung eine andere Teilpopulation als die vom pU in Modul 4 A herangezogene als relevant angesehen wird (vergleiche Abschnitt 2.7.4.1), sind die im Dossier präsentierten Angaben für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Der pU trifft alle Aussagen zu den Endpunkten auf Basis der TPC-Population, während dieser Bericht sich auf die relevante Methotrexat-Teilpopulation bezieht (siehe Abschnitt 2.7.4.1). In der Kommentierung wird bei Abweichungen immer von der in der vorliegenden Bewertung herangezogenen relevanten Teilpopulation ausgegangen.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE 040 ausgewertet als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.

- Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, objektive Ansprechratesowie Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen: vom pU ergänzend dargestellt, für die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

Ergänzend zum Endpunkt Gesamtüberleben stellt der pU die Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, objektive Ansprechratesowie Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen dar. Er begründet dies in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.2.2 mit der Forderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), diese Endpunkte als Surrogatendpunkte regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen [12]. Eine Surrogatvalidierung legt der pU für die genannten Endpunkte nicht vor.

Der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war in der Studie operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur 1. Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, was zuerst eintrat. Die Auswertung erfolgte anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die vom pU in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.2.2 angeführte Argumentation bezieht sich auf Anforderungen der EMA an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit)[12]. Dies bedeutet nicht, dass der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Dieselbe Argumentation trifft zur fehlenden Patientenrelevanz der Endpunkte objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen zu, welche ebenfalls anhand des RECIST-Algorithmus (Version 1.1) bestimmt wurden.

Morbidität

- Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): eingeschlossen

Die Krankheitssymptomatik wurde in KEYNOTE 040 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 allgemeiner Gesundheitszustand 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 [13]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Zur Validierung des EORTC QLQ-C30 verweist der pU auf verschiedene Publikationen, unter anderem auf Quelle [14]. 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 als nicht patientenrelevant erachtet.

Der pU bezeichnet eine Veränderung des Werts auf einer Skala um ≥ 10 Punkte als klinisch relevant [15].

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pU Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Ergänzend stellt er Analysen zur mittleren Veränderung von Studienbeginn zu Woche 9 dar.

Die vom pU ergänzend dargestellte Skala finanzielle Schwierigkeiten wird dem pU folgend als nicht relevant erachtet und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die übrigen Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) werden der Morbidität zugeordnet. Es werden die Auswertungen der Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte eingeschlossen.

- Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Symptomskalen): eingeschlossen

Der EORTC QLQ-H&N35 ist ein Ergänzungsfragebogen zum EORTC QLQ-C30, der mittels 35 Fragen sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch die spezifische Symptomatik bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erhebt [13]. Der EORTC QLQ-H&N35 umfasst verschiedene Multi-Item-Skalen: Schmerzen, Schluckprobleme, Gefühlsstörungen (Gefühlsstörungen beinhaltet Geruchs- und Geschmacksstörungen), Sprachprobleme, Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität. Des Weiteren beinhaltet der Fragebogen weitere Skalen von Einzel-Items: Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, klebriger Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Ernährungs- sondeneinsatz, Gewichtsverlust und Gewichtszunahme. Die meisten Beschwerden werden jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Eine Ausnahme stellen die Items Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Ernährungs- sondeneinsatz, Gewichtsverlust und 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 verweist zur Validierung des EORTC QLQ-H&N35 auf verschiedene Publikationen [16-18]. Er benennt die Veränderung eines Werts um ≥ 10 Punkte als klinisch relevant [15]. Das gesamte Instrument ordnet der pU der Morbidität zu und legt neben Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ergänzend Auswertungen zur mittleren Veränderung der Krankheitssymptomatik von Studienbeginn zu Woche 9 vor.

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. Es werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte eingeschlossen.

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, Ernährungssondeneinsatz, 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 Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für diese Items eine fragliche Aussagekraft.

- Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS: eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

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 Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte und ergänzend für die mittlere Veränderung der Werte von Studienbeginn zu Woche 9 vor.

Um die Validität des kleinsten relevanten Unterschieds (Minimal important Difference [MID]) von 7 bzw. 10 Punkten zu belegen, verweist der pU auf die Arbeit von Pickard et al. aus dem Jahr 2007 [20]. Diese Arbeit ist allerdings nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen [21]. Die vom pU verwendeten MIDs werden daher nicht herangezogen.

Für die Auswertungen zur Operationalisierung Veränderung der Werte von Studienbeginn zu Woche 9 liegen für die relevante Teilpopulation keine Ergebnisse vor. Es ist allerdings fraglich,

ob diese Daten, sofern sie vorliegen würden, verwertbar wären: Die Ergebnisse der Analyse der Veränderung der Werte von Studienbeginn für die ergänzend dargestellte TPS-Teilpopulation sind aufgrund hoher Abbruchraten (Krankheitsprogression und klinische Progression und nicht allein durch Tod assoziiert) sowie aufgrund stark unterschiedlicher Rücklaufquoten in den Studienarmen (Pembrolizumab 73,4 % vs. Therapie nach Wahl des Arztes 43,9 %) nicht verwertbar. Es ist wahrscheinlich, dass eine ähnliche Situation auch in der Methotrexat-Teilpopulation vorliegt.

- Zeit bis zur 1. Folgetherapie oder Tod: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde in der Studie KEYNOTE 040 ausgewertet als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Ergänzend legt der pU Auswertungen für Zeit bis zur 1. Folgetherapie vor, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der 1. onkologischen Folgetherapie. Die Patientenrelevanz begründet der pU mit dem Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie, was für die Patientinnen und Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen darstelle.

Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie zielt primär auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ab. Sowohl Lebensqualität als auch Nebenwirkungen wurden in der Studie KEYNOTE 040 erfasst. Tod, welcher ebenfalls in diesen Endpunkt eingeht, wird bereits über den eingeschlossenen Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt. Um eine Risikoreduktion für das Auftreten körperlicher und psychosozialer Belastungen zu zeigen, wäre eine längere Erfassung der Daten über Therapieabbruch hinaus mit den bereits in der Studie genutzten Instrumenten zu Lebensqualität und Nebenwirkungen geeigneter gewesen als die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala allgemeiner Gesundheitszustand): eingeschlossen

Die Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 040 mittels verschiedener Funktionsskalen und der Skala allgemeiner Gesundheitszustand 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 allgemeinen Gesundheitszustand, zur körperlichen Funktion, Rollenfunktion, emotionalen Funktion, kognitiven Funktion und sozialen Funktion. Die einzelnen Items der Funktionsskalen werden jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet, die Fragen zum allgemeinen 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 [13].

Der pU ordnet die genannten Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Er legt Auswertungen für Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte sowie ergänzend zur mittleren Veränderung von Studienbeginn zu Woche 9 vor.

Der Zuordnung der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie der Funktionsskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird gefolgt. Es werden die Auswertungen für Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte eingeschlossen.

- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Der Fragebogen EORTC QLQ-H&N35 beinhaltet verschiedene Skalen zur Krankheits-symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe oben). Die einzelnen Items werden jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet oder mittels einer Ja-nein-Abfrage erhoben. Zur Auswertung werden die Werte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Für alle Skalen des EORTC QLQ-H&N35 bedeuten höhere Werte auf einer transformierten Skala stärkere Beschwerden [13]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet.

Der pU ordnet sämtliche Skalen des Fragebogens EORTC QLQ-H&N35 der Morbidität zu. Er legt neben Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ergänzend Auswertungen zur mittleren Veränderung von Studienbeginn zu Woche 9 vor.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Skalen Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Es wird die Auswertung für Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen.

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 Zeit bis zum Ereignis. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Als spezifische UEs betrachtet der pU in seinem Dossier folgende Ereignisse: immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UEs gesamt nach Systemorganklasse (SOC). Diese Auswahl wird nur in Teilen gefolgt.

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.

Aus der Beschäftigung mit dem Thema werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

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

Immunvermittelte Ereignisse waren in der Studie anhand einer prädefinierten Liste von PTs definiert. Diese PTs wurden unterschiedlichen übergeordneten Kategorien von immunvermittelten Nebenwirkungen zugeordnet, wie z. B. endokrine oder neurologische immunvermittelte UEs. Zusätzlich konnte die Prüffärztin oder der Prüfarzt weitere Ereignisse als immunvermittelte UEs melden, wenn das entsprechende UE vom Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 war. Diese Operationalisierung wird als hinreichend gesehen, um das Konzept immunvermittelter UEs zu erfassen und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für alle Endpunkte zu immunvermittelten Ereignissen werden die Auswertungen für die Zeit bis zum Ereignis herangezogen. Wie oben erwähnt, schließt der pU immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs in seine Bewertung ebenfalls ein.

Auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz werden weder für die relevante Methotrexat-Teilpopulation noch für die im Anhang ergänzend dargestellte TPS-Teilpopulation weitere spezifische UEs ausgewählt. Dies wird wie folgt begründet:

Sowohl für die relevante Methotrexat-Teilpopulation als auch für die TPS-Teilpopulation liegen im Dossier Auswertungen für die Zeit bis zum Ereignis für UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ausschließlich auf Ebene der SOC vor, wobei sich nicht für alle SOCs Angaben zur Effektschätzung finden. Für die TPS-Teilpopulation liegen zudem Informationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis auf Ebene der bevorzugten Begriffe (PTs) vor.

Die vorliegenden Ergebnisse der relevanten Methotrexat-Teilpopulation zeigen, dass insgesamt nur bei wenigen Patientinnen und Patienten Ereignisse auftraten (siehe Tabelle 19 bis Tabelle 21 in Anhang A), insbesondere bei den SUEs und schweren UEs von CTCAE-Grad ≥ 3 . Daraus wird kein spezifisches UE auf Ebene der SOC identifiziert. Es ist in dieser Situation auch davon auszugehen, dass bei Vorlage der Ergebnisse auf der PT-Ebene ebenfalls keine spezifischen UEs identifiziert werden.

Für die im Anhang ergänzend dargestellte Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS-Teilpopulation) zeigen sich für die UEs auf SOC-Ebene, wie z. B. für SOC endokrine Erkrankungen oder allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, größere Unterschiede. Für einige SOCs, wie die SOC endokrine Erkrankungen (die vor allem auf den PT Hypothyreose zurückzuführen ist) kann vermutet werden, dass es sich bei den aufgetretenen UEs vor allem um immunvermittelte UEs handelt, welche bereits über die immunvermittelten UEs abgebildet sind. Bei anderen SOCs wären jedoch Ereigniszeitanalysen auf PT-Ebene für die Auswahl spezifischer UEs zusätzlich notwendig. Bei den SUEs und schweren UEs von CTCAE-Grad ≥ 3 traten insgesamt wenige Ereignisse sowohl auf der SOC- als auch auf der PT-Ebene auf, sodass hieraus keine spezifischen UEs identifiziert würden.

In Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die relevante Methotrexat-Teilpopulation ergänzend alle häufigen UEs, alle SUEs sowie alle schweren UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 dargestellt. Für die TPS-Teilpopulation werden ergänzend die Ergebnisse zu den häufigen UEs, SUEs, schweren UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie häufigen Abbrüchen wegen UEs dargestellt (siehe Anhang B).

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

Die folgenden vom pU im Dossier vorgelegten Effektmodifikationen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant erachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- geografische Region (Europa / Nordamerika / Rest der Welt)

In der vorliegenden Nutzenbewertung liegen für die relevante Teilpopulation jedoch keine Ergebnisse zu Subgruppenmerkmalen vor.

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

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)

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)

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)

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.

Der pU begründet die Berücksichtigung der außerhalb der Zulassung eingesetzten Monotherapien mit Cetuximab und Docetaxel bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit deren Anwendung in der deutschen Versorgungsrealität. Daher repräsentieren aus Sicht des pU – bei Berücksichtigung der medizinischen Rationale – beide Therapien gemeinsam mit Methotrexat die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Ebenfalls geht er auf die daraus resultierende Wahl der TPC-Population als für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab relevante Teilpopulation ein.

Der pU gibt die Evidenzstufe der Studie KEYNOTE 040 mit Ib an [2]. Er geht von einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Studie aus und benennt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial mit einer hohen Ergebnissicherheit. Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen nimmt er eine geringe Ergebnissicherheit an. Insgesamt erlaube die Studie KEYNOTE 040 eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse, weshalb der pU einen Hinweis auf den Zusatznutzen von Pembrolizumab ableitet.

Auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in Abschnitt 2.7.1 ausführlich eingegangen, die relevante Teilpopulation wird in Abschnitt 2.7.4.1 kommentiert.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 040 wird analog zur Beurteilung des pU als niedrig angesehen. Entgegen der Einschätzung des pU wird das

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als hoch angesehen (siehe Abschnitt 2.4.2). Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial sowie das Verzerrungspotenzial der einzelnen eingeschlossenen Endpunkte wird in Abschnitt 2.7.4.2 kommentiert.

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.

Auf Grundlage der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben leitet der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik leitet er für Pembrolizumab im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Arztes einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen geringen bis beträchtlichen Ausmaßes ab, basierend auf den Ergebnissen des EORTC QLQ-H&N35 (Skala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme) und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod.

Da die Ergebnisse zu Nebenwirkungen als hoch verzerrt zu bewerten seien und die negativen Effekte in verschiedenen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (endokrine Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen und immunvermittelte UEs) erst sehr spät auftreten, gibt der pU an, dass die Ergebnisse dieser Endpunkte die positiven Aspekte der Bewertung nicht infrage stellen. Somit verblieben für UEs verschiedene positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes.

Insgesamt beansprucht der pU für Pembrolizumab im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Arztes einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die vom pU angeführten Ergebnisse beruhen auf der TPC-Population statt auf der relevanten Methotrexat-Teilpopulation (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Weiterhin bezieht er sich bei seinen Aussagen zur Krankheitssymptomatik auf Skalen und Endpunkte, die in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Berücksichtigung finden (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Eine detaillierte Bewertung zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab in der relevanten Teilpopulation ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung ergänzend Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar, beschreibt aber nicht, warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Die Patientenrelevanz der vom pU betrachteten Endpunkte wird 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 des Kopf-Hals-Bereichs stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [3]. Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten mit HNSCC und einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie, 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. Er geht dabei von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC aus, die ausschließlich palliativ behandelt werden. Bei der Berechnung schließt der pU zum einen Patientinnen und Patienten ein, die eine platinbasierte Therapie vor der Progression in das rezidivierende oder metastasierte Stadium erhalten. Zum anderen berücksichtigt er diejenigen, die eine solche Therapie erstmalig im rezidivierenden oder metastasierten Stadium erhalten und anschließend oder währenddessen eine Progression erleiden.

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 [22]. 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). Bei der 5-Jahres-Prävalenz entfallen die ICD-10 Codes C30 und C31, da das ZfKD hierzu keine Angaben bereitstellt. Unter der Annahme einer konstanten Inzidenzrate bei den Männern und

einer leicht steigenden Inzidenzrate bei den Frauen (lineare Regression) berechnet der pU geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzraten unter anderem für die Jahre 2017 und 2018. Diese überträgt der pU mit Bezug auf das Berechnungsmodell G1-L1-W1 des Statistischen Bundesamtes [23] auf die vorausberechnete Einwohnerzahl Deutschlands für die Jahre 2017 und 2018. Hierdurch bestimmt der pU die Inzidenz für das Jahr 2018 und die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017.

Die Inzidenz für das Jahr 2018 legt der pU seinen weiteren Berechnungen als Untergrenze zugrunde. Für die Obergrenze addiert er die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017 und die Inzidenz für das Jahr 2018. Es ergibt sich somit eine Anzahl von 17 955 bis 73 087 Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

2) Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs

Im Folgenden überträgt der pU mehrere Anteilswerte auf die zuvor ermittelte Spanne. Er geht zunächst von einem Anteil von 88,2 % Plattenepithelkarzinome an allen Kopf-Hals-Tumoren aus. Dieser Wert stellt einen Mittelwert basierend auf den Daten der Krebsregister der 3 Bundesländer Schleswig-Holstein, Niedersachsen und Hessen [24-26] zur Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen bei Larynxkarzinomen (ICD-10 Code C32) sowie Karzinomen im Bereich der Mundhöhle und des Rachens dar (ICD-Code C00 bis C14).

3) Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem HNSCC

Im nächsten Schritt bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv oder einer Metastasierung im Krankheitsverlauf (Schritt 3a) bzw. mit einem metastasierten Plattenepithelkarzinom bei Erstdiagnose (Schritt 3b).

3a) Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv oder einer Metastasierung im Krankheitsverlauf

Der pU trifft die Annahme, dass eine Progression in der Regel in Form eines Rezidivs oder einer Metastasierung auftritt. Laut pU trifft dies bei 31,2 % der Patientinnen und Patienten mit HNSCC. Diesen Anteil gewinnt der pU aus einer Publikation zu Daten des Tumorregisters München (TRM, [27]), in der von 9865 ausgewerteten Patientinnen und Patienten mit Hals-Nasen-Ohren-Tumoren aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2015 bei 3082 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.

3b) Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten HNSCC bei Erstdiagnose

Zum Anteilswert aus Schritt 3a addiert der pU einen Anteil von 5,0 % für Patientinnen und Patienten mit einer Fernmetastasierung bei Erstdiagnose. Diesen Anteilswert gewinnt der pU aus 2 Publikationen: Eine Auswertung der Daten des TRM für die Diagnosejahre 1998 bis 2013

von Schlesinger-Raab [28] ist zu entnehmen, dass 5,5 % der Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bei Diagnose die Angabe M1 nach der Klassifikation maligner Tumoren aufweisen. In einer Auswertung von Daten des Krebsregisters Thüringen für die Diagnosejahre 1996 bis 2011 von Guntinas-Lichius [29] fanden sich bei 4,5 % der Patientinnen und Patienten mit HNSCC, bei denen Angaben zur TNM-Klassifikation vorlagen, Fernmetastasen (M1) bei Diagnose. Der pU berechnet aus diesen beiden Angaben den Mittelwert.

Insgesamt ergeben sich laut pU somit 36,2 % Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC (entspricht 5733 bis 23 336 Patientinnen und Patienten).

4) Progress nach platinbasierter Therapie

Davon ausgehend ermittelt der pU zum einen die Patientengruppe mit einer platinbasierten Therapie vor der Progression in das rezidivierende oder metastasierte Stadium. Zum anderen berechnet er die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine platinbasierte Therapie erstmalig im rezidivierten oder metastasierten Stadium erhalten und anschließend oder währenddessen eine Progression erleiden.

4a) Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Vortherapie

Der pU geht davon aus, dass 29 % der Patientinnen und Patienten mit einer Progression im Krankheitsverlauf eine platinbasierte Vortherapie erhalten haben. Dieser Wert stammt wiederum aus der Auswertung von Daten des Krebsregisters Thüringen von Guntinas-Lichius [29] und bezieht sich auf den Teil der Patientinnen und Patienten mit HNSCC, die im Jahr 2011 Cisplatin oder Carboplatin im Rahmen der Erstlinientherapie des Primärtumors erhalten haben. Dieser Anteil wird auf die Patientinnen und Patienten mit Progression aus Schritt 3a übertragen. Diesem Vorgehen liegt laut pU die Annahme zugrunde, dass der Anteil der Progressionsereignisse aus Schritt 3a dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progression unter platinbasierter Therapie entspricht.

Mithilfe dieses Anteils errechnet der pU 1433 bis 5832 Patientinnen und Patienten mit HNSCC mit einer platinbasierten Therapie vor der Progression in das rezidivierende oder metastasierende Stadium.

4b) Patientinnen und Patienten mit erstmaliger platinbasierter Therapie im rezidivierten oder metastasierten Stadium, die anschließend oder währenddessen eine Progression erleiden

Der pU berücksichtigt den Patientenanteil, der eine platinbasierte Erstlinientherapie im rezidivierten oder metastasierten Stadium erhält. Dafür setzt der pU eine Spanne von 21,5 % bis 72,0 % an.

Für die Untergrenze zieht der pU zunächst eine Befragung von 256 Ärztinnen und Ärzten aus Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien (Merlano et al., [30]) heran. Diese hat zwischen Oktober und Dezember 2009 stattgefunden und bezieht sich auf Daten von 845 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem Kopf-Hals-Karzinom. Der pU berechnet

einen Anteil von 50,5 % der Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Erstlinientherapie. Mit eingeschlossen sind hierbei alle Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie in Kombination mit einer Radiotherapie, da der pU davon ausgeht, dass es sich bei der systemischen Erstlinientherapie um eine platinbasierte Behandlung handelt.

Für die weiteren Berechnungen reduziert der pU den Anteilswert der Untergrenze um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Vortherapie vor dem rezidierten oder metastasierten Stadium (29 %, siehe Schritt 4a). Diese Reduktion basiert auf der Überlegung, dass die Patientinnen und Patienten der Studie von Merlano [30] bereits vor einer platinbasierten Therapie im rezidierten oder metastasierten Stadium eine platinbasierte Therapie erhalten haben können. Den weiteren Berechnungen legt der pU als Untergrenze somit einen Anteil von 21,5 % für Patientinnen und Patienten mit erstmaliger platinbasierter Therapie im rezidierten oder metastasierten Stadium zugrunde.

Für die Bestimmung der Obergrenze (72 %) zieht der pU eine Studie von Péron et al. [31] heran. In dieser wurden 198 Patientinnen und Patienten, die sich mit rezidiertem oder metastasiertem HNSCC zwischen 2006 und 2011 in einem Zentrum in Frankreich in chemotherapeutischer Behandlung befanden, im Hinblick auf die erfolgte Erstlinientherapie im rezidierten oder metastasierten Stadium untersucht.

Den Anteil der Patientinnen und Patienten im rezidierten oder metastasierten Stadium, die nach vorangegangener platinbasierter Therapie einen Progress erleiden, ermittelt der pU aus der EXTREME-Studie [32]. 442 eingeschlossene Patientinnen und Patienten wurden den Behandlungsschemata 5-Fluorouracil (5-FU) und Cisplatin oder Carboplatin sowie jeweils ungefähr zur Hälfte mit oder ohne Cetuximab zugewiesen. Der pU betrachtet im Folgenden nur die 222 Patientinnen und Patienten, die dem Behandlungsschema 5-Fluorouracil (5-FU) plus Cisplatin oder Carboplatin plus Cetuximab zugeteilt worden sind. Für die Berechnung des Anteils bezieht der pU Daten für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben über einen Zeitraum von 15 Monaten ab Randomisierung ein, die er aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet hat. Der pU ermittelt mithilfe einer Software 112 Patientinnen und Patienten mit Progression und damit einen Anteil von 50,5 %. Diesen Anteil überträgt der pU auf den für die Unter- und Obergrenze ermittelten Anteilswert.

Der pU überträgt die so berechnete Anteilsspanne von 10,9 % bis 36,4 % auf die in Schritt 3 ermittelte Patientenzahl und berechnet so 625 bis 8494 Patientinnen und Patienten mit HNSCC, die im rezidierten oder metastasierten Stadium erstmalig eine platinbasierte Therapie erhalten und anschließend oder währenddessen eine Progression erleiden.

5) Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %)

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %) entnimmt der pU der Zulassungsstudie von Pembrolizumab (KEYNOTE 040, [33]). Es ergeben sich 26,3 % der Patientinnen und Patienten.

Der pU summiert die ermittelten Patientenzahlen aus den Schritten 4a und 4b und überträgt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ($TPS \geq 50\%$) auf diese Patientengruppe (541 bis 3763 Patientinnen und Patienten).

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

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,3 % ergeben seine Berechnungen somit insgesamt 472 bis 3285 GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Einige der verwendeten Quellen führen zu weiterer Unsicherheit. Außerdem sind die vom pU getroffenen Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar. Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet, in der Obergrenze ist von einer Überschätzung auszugehen. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt.

Zu Schritt 3a) Der pU legt als Untergrenze die Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren und als Obergrenze die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz und der Inzidenz zugrunde. Im Folgenden überträgt er den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Progression (Rezidiv oder Metastasierung) im Krankheitsverlauf sowohl auf die Unter- als auch auf die Obergrenze. Dieses Vorgehen ist bezogen auf die Untergrenze (basierend auf der Inzidenz) nachvollziehbar, bezogen auf die Obergrenze methodisch jedoch nicht, da die im Laufe der Vorjahre progredienten Patientinnen und Patienten bereits durch die Anwendung des Anteilswerts von 31,2 % auf die Inzidenz teilweise erfasst sind. Das gewählte Vorgehen führt insgesamt zu einer Überschätzung der Obergrenze. Darüber hinaus beinhaltet der aus dem TRM [27] gewonnene Anteilswert auch Patientinnen und Patienten, die sich bereits bei Diagnose im metastasierten Stadium befanden. Weiterhin ist der angesetzte Anteilswert dagegen auch unterschätzt, da Patientinnen und Patienten, bei denen der Progress erst mit der Todesbescheinigung bekannt wurde, nicht enthalten sind.

Zu 4a) Der pU ermittelt die Patientinnen und Patienten mit einer Progression im Krankheitsverlauf und überträgt anschließend darauf den Anteil einer platinbasierten Erstlinientherapie vor diesem rezidierten oder metastasierten Stadium. Hierbei legt der pU implizit die Annahme zugrunde, dass die Verhältnisse der eingesetzten Therapiealternativen sowie die damit verbundenen Progressionsraten in beiden Studien [27,29] vergleichbar sind. Dies führt zu Unsicherheit, da von unterschiedlichen Progressionsraten in Abhängigkeit von der jeweiligen Therapie auszugehen ist.

Zu 4b) Die vom pU angegebene Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer initialen platinbasierten Therapie für das rezidivierende oder metastasierte Stadium ist mit Unsicherheit behaftet. Sowohl die Untergrenze [30] als auch die Obergrenze [31] beziehen sich auf Befragungen, die nicht in Deutschland durchgeführt wurden und daher eine fragliche Repräsentativität aufweisen. Der pU weist im Hinblick auf die Studie von Merlano et al. [30],

die auf einer Befragung von Ärzten basiert, selbst auf die Möglichkeit eines Recall- und Selektionsbias hin. Der vorliegende Abstract beinhaltet zudem keine Angaben zur Auswahl der teilnehmenden Ärzte oder zu einer Validierung der Arztauskunft.

Für den Progressionsanteil nach einer platinbasierten Therapie greift der pU auf die EXTREME-Studie zurück [32]. Die Übertragbarkeit des Anteils auf den Versorgungsalltag ist aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer fraglich. Unsicherheit entsteht außerdem dadurch, dass die Studie sich nur auf die Behandlung nach dem EXTREME-Schema (Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin) bezieht. Des Weiteren hat der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach einem Progress nach vorangegangener platinbasierter Therapie für eine weitere Therapie infrage kommen, aus Daten zu progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben für die Therapiearme mittels Software aus den jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet. Dieses Vorgehen ist anhand der Angaben des pU nicht vollständig nachvollziehbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht bis zum Jahr 2023 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 [23] prognostiziert er bei den Frauen einen geringfügigen Anstieg der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz und bei den Männern eine leichte Abnahme der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2023.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Der pU beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte GKV-Zielpopulation.

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 gesetzliche Krankenversicherung (GKV) befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie bei Erwachsenen die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat [MTX] aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.

Der pU weist die Kosten von Pembrolizumab, MTX, Cisplatin, Carboplatin, Nivolumab, Cetuximab und Docetaxel jeweils als Monotherapie aus. Die vom pU berücksichtigten Kosten der Monotherapien mit Cetuximab und Docetaxel werden im Folgenden nicht bewertet, da diese im vorliegenden Anwendungsgebiet nur im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen sind [7,8].

Zusätzlich stellt der pU die Kosten der folgenden Arzneimittelkombinationen dar:

- 5-Fluorouracil (5-FU) in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin
- Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin
- Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU als Induktionstherapie gefolgt von einer Strahlentherapie oder von einer Chemoradiotherapie

Der pU macht keine spezifischen Angaben für die auf die Induktionstherapie folgende Chemoradiotherapie. Die Kosten einer Strahlentherapie stellt er separat dar. Für die palliative Resektion (Salvage-Operation) beschreibt er die Kosten als patientenindividuell unterschiedlich.

Für eine Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit einer Strahlentherapie [7] gibt der pU keine Kosten an. Der pU berücksichtigt das im Anwendungsgebiet zugelassene Bleomycin nicht. Er begründet dies damit, dass der G-BA dies nicht regelhaft für eine Behandlung in Betracht zieht [34].

3.2.1 Behandlungsdauer

Monotherapien

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Monotherapien mit Pembrolizumab, MTX, Cisplatin, Carboplatin und Nivolumab entsprechen den Fachinformationen [4,35-38]

Gemäß den Fachinformationen sind Pembrolizumab alle 3 Wochen, MTX wöchentlich, Cisplatin alle 3 Wochen bzw. alle 4 Wochen, Carboplatin alle 4 Wochen und Nivolumab alle 2 Wochen anzuwenden [3,35-38].

Da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, berechnet der pU die Jahrestherapiekosten für ein Jahr. Dieses Vorgehen ist plausibel.

5-FU in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [35,36,39]. Da keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, berechnet der pU die Jahrestherapiekosten für ein Jahr. Dieses Vorgehen ist plausibel. Der pU geht von einer Gabe von Cisplatin bzw. Carboplatin alle 3 Wochen aus (siehe Fachinformation zu 5-FU [39]). Für 5-FU nimmt er je 3-wöchigem Zyklus eine Gabe an den Tagen 1 bis 5 für die Kombination mit Cisplatin und an den Tagen 1 bis 4 für die Kombination mit Carboplatin an.

Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin

Der pU geht für die Kombination von Cetuximab mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin in Übereinstimmung mit dem Beschluss zu Nivolumab rechnerisch von jeweils 1 Jahr aus, [34,40]. Demnach setzt er Cetuximab wöchentlich an (1 Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen), Cisplatin bzw. Carboplatin alle 3 Wochen und 5-FU in jeweils 3-wöchigen Zyklen an den Tagen 1 bis 4 in der Kombination mit Carboplatin bzw. an den Tagen 1 bis 5 in der Kombination mit Cisplatin.

Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU als Induktionschemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie oder einer Chemoradiotherapie

Die Angaben des pU entsprechen der Fachinformation von Docetaxel [8].

Bei der Induktionschemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie geht der pU 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 Induktionschemotherapie gefolgt von einer Chemoradiotherapie berücksichtigt der pU 3 Zyklen mit je 3 Wochen. Dabei sind Docetaxel und Cisplatin jeweils an Tag 1 und 5-FU als kontinuierliche Infusion von Tag 1 bis 4 eines Zyklus zu verabreichen.

Strahlentherapie

Für die Strahlentherapie orientiert sich der pU insbesondere an den Angaben der S3-Leitlinie für das Mundhöhlenkarzinom aus dem Jahr 2012 [41] zur konventionellen Fraktionierung, zur Hypofraktionierung und zur Hyperfraktionierung. Bei der konventionellen Fraktionierung wird die Gesamtdosis von ca. 70 Gy auf tägliche Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy, 5-mal pro Woche verteilt [41]. Der pU leitet daraus eine Anzahl an 7 bis 8 jeweils 1-wöchigen Zyklen ab. Laut pU beträgt die Dosierung 2,1 bis 2,2 Gy pro Behandlung bei der Hypofraktionierung. Insgesamt werden gemäß Angabe des pU 6 bis 7 jeweils 1-wöchige Zyklen benötigt. Bei der Hyperfraktionierung beträgt die Dosierung 1,1 bis 1,2 Gy, 2-mal täglich und 4- bis 5-mal pro Woche ausgehend von einer wöchentlichen Dosis von 10 Gy gemäß Leitlinie [41]. Die Anzahl der Zyklen beträgt somit 7 jeweils 1-wöchige Zyklen.

3.2.2 Verbrauch

Für seine Verbrauchsberechnung legt der pU für Arzneimittel, die in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) zu dosieren sind, die Daten zu den Körpermaßen von Erwachsenen laut Mikrozensus vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2013 zugrunde [42]. Aktuelle Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 weisen geringfügig höhere Angaben für die durchschnittlichen Körpermaße aus [42]. Durch die Verwendung dieser aktuellen Angaben ergibt sich jedoch für den Verbrauch inklusive Verwurf je Behandlungstag von MTX, Cisplatin, Carboplatin, 5-FU, Cetuximab und Docetaxel keine Änderung in Bezug auf die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen.

Monotherapien

Der pU gibt den Verbrauch für Pembrolizumab von 200 mg 1-mal alle 3 Wochen korrekt entsprechend der Fachinformationen an [3].

Der pU gibt für MTX korrekt einen Verbrauch als Untergrenze von 100 mg wöchentlich inklusive Verwurf an. Für die Obergrenze gibt er 125 mg wöchentlich an. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße ist von einem Verbrauch inklusive Verwurf für die Obergrenze von 115 mg auszugehen.

Gemäß der Fachinformation ist Cisplatin in Abhängigkeit der Grunderkrankung zu dosieren [35]. Der pU setzt die gemäß Fachinformation [35] empfohlene Dosierung von 50 bis 120 mg/m² KOF alle 3 bis 4 Wochen bzw. von 15 bis 20 mg/m² pro Behandlungstag über 5 Tage verteilt alle 3 bis 4 Wochen an.

Der pU setzt für Carboplatin in der Monotherapie eine Dosierung pro Behandlungstag von 400 mg/m² KOF als Infusion an. Dies entspricht der Dosierung bei normaler Funktion des blutbildenden Systems, der Nieren und des Nervensystems bzw. nach Normalisierung der Funktion dieser Organe. Alternativ kann die Dosierung gemäß der Fachinformation auch nach der Formel von Calvert in Abhängigkeit von der Nierenfunktion ermittelt werden [36].

Für Nivolumab berechnet der pU den Verbrauch in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Laut Fachinformation beträgt der Verbrauch jedoch unabhängig vom Körpergewicht 240 mg alle 2 Wochen [38]. Dies entspricht auch dem Verbrauch inklusive Verwurf, der sich nach dem Vorgehen des pU ergibt.

5-FU in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin

Der pU setzt für 5-FU in Übereinstimmung mit der Fachinformation pro Behandlungstag in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin jeweils 1000 mg/m² KOF an [39]. Für Cisplatin setzt er eine Dosierung von 20 mg/m² KOF pro Behandlungstag an. Dies entspricht der Angabe in der Fachinformation [35] zur üblichen Dosierung im Rahmen einer Kombinationschemotherapie. Es ist anzumerken, dass die Fachinformation [35] keine indikationsspezifische Angabe, aber einen Hinweis auf eine mögliche höhere Dosierung beinhaltet („20 mg/m² oder mehr“). Für Carboplatin setzt der pU – wie in der Monotherapie – eine Dosierung von 400 mg/m² KOF pro Behandlungstag an. Die Fachinformation [36] weist darauf hin, dass die Carboplatin-Dosis in der Kombinationstherapie mit anderen knochenmarkschädigenden Medikamenten dem jeweils angewendeten Behandlungsschema anzupassen ist.

Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin

In der Kombination mit Cetuximab legt der pU den gleichen Verbrauch von 5-FU, Cisplatin und Carboplatin zugrunde wie in der zuvor beschriebenen Kombinationstherapie ohne Cetuximab. Für Cetuximab berücksichtigt der pU die 1-malige initiale Dosierung (400 mg/m² KOF) und die anschließende Dosierung (250 mg/m² KOF) gemäß der Fachinformation [35].

Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU als Induktionschemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie oder einer Chemoradiotherapie

Der pU setzt für Docetaxel unter Berücksichtigung des Verwurfs korrekt einen Verbrauch von 160 mg pro Behandlungstag an – unabhängig davon, ob auf die Induktionschemotherapie eine Strahlen- oder eine Chemoradiotherapie folgt.

Für Cisplatin setzt der pU inklusive des Verwurfs korrekt einen Verbrauch von 150 mg pro Behandlungstag (Induktionschemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie) bzw. von 200 mg pro Behandlungstag (Induktionschemotherapie gefolgt von einer Chemoradiotherapie) an.

Für 5-FU geht der pU mit Verwurf für den Fall einer anschließenden Chemoradiotherapie von einem Verbrauch von 2000 mg pro Behandlungstag aus. Im Fall einer anschließenden Strahlentherapie geht er mit Verwurf von 1500 mg pro Behandlungstag aus. Diese Angaben sind nachvollziehbar.

Strahlentherapie

Für die konventionelle Fraktionierung geht der pU von 35 bis 39 Fraktionen aus. Für die Hypofraktionierung setzt er 32 bis 33 Fraktionen an und für die Hyperfraktionierung 29 bis 32. Dies ergibt sich jeweils ausgehend von einer Gesamtdosis von 70 Gy geteilt durch die vom pU angenommene Einzeldosis (siehe Abschnitt 3.2.1).

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von 3051,69 € für 1 Packung mit 1 Durchstechflasche Pembrolizumab mit der Wirkstärke 100 mg für den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2018 an. Bei Abfrage von Pembrolizumab zu diesem Stand ergeben sich mit 3087,30 € etwas höhere Kosten als vom pU angegeben. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2018 wieder.

Für den Festbetrag von 5-FU weist der pU einen geringfügig höheren Herstellerrabatt aus. Bei Docetaxel weist er nicht die Wirkstärke 160 mg aus, obwohl diese wirtschaftlicher wäre. Bei Cisplatin setzt der pU nicht immer das günstigste Präparat an.

Der pU setzt für die Strahlentherapie die Abrechnungsziffern gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) analog zum Dossier von Nivolumab aus dem Jahr 2017 an [43,44]. Er verwendet dabei die Angaben des EBM vom Stand 3. Quartal 2018 [45].

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 [3]. Der pU berücksichtigt bei Pembrolizumab Kosten für die PD-L1-Testung, die nur initial anfällt.

Der pU berücksichtigt für MTX, Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel und 5-FU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies betrifft zum Beispiel verschiedene Kontrolluntersuchungen.

Der pU setzt bei Cisplatin in der Monotherapie 52-mal die Infusionsleistung an. Dies ist nicht nachvollziehbar, da Cisplatin laut Fachinformation entweder als Einzeldosis alle 3 bis 4 Wochen oder über 5 Tage alle 3 bis 4 Wochen gegeben wird [35]. Er berücksichtigt die Kosten der Hydratation und forcierten Diurese bei Cisplatin (Mono- und Kombinationstherapie).

Der pU setzt für die Monotherapie mit Nivolumab die EBM-Ziffer für eine Infusion ab 60 min. Dauer an. Laut Fachinformation beträgt die Dauer der Infusion jedoch nur 30 min. [38].

Laut Fachinformation [7] sind für Cetuximab die Kosten einer Prämedikation vor der Infusion mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid empfohlen. Der pU berücksichtigt die Prämedikation nicht.

Der pU berücksichtigt für Pembrolizumab, MTX, Cisplatin in der Kombinationstherapie, Carboplatin, Nivolumab, 5-FU, Docetaxel und Cetuximab korrekt die Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Für Cisplatin in der Monotherapie setzt er jedoch wöchentliche Gaben an, obwohl er beim Verbrauch von 13 bis 85 Gaben pro Jahr ausgeht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pembrolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 105 105,47 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, weil er abweichende Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ansetzt.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 18 in Abschnitt 4.4.

Die Arzneimittelkosten der Monotherapien mit Carboplatin und Nivolumab sowie von 5-FU in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben für Cetuximab beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr, da der pU die 1-malige initiale Dosierung berücksichtigt.

Die Untergrenzen der Arzneimittelkosten der Monotherapien mit MTX und Cisplatin sind jeweils in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze ist jeweils überschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichsten Kombinationen von Wirkstärken bzw. das wirtschaftlichste Präparat ansetzt.

Zu den Jahrestherapiekosten der Induktionschemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU sind zusätzlich die Kosten der folgenden Strahlentherapie oder Chemoradiotherapie zu

addieren. Die Kosten einer Chemoradiotherapie gibt der pU nicht an. Die Arzneimittelkosten der Wirkstoffe der Induktionschemotherapie sind aber in der Größenordnung plausibel.

Für die Kosten der Strahlentherapie setzt der pU als Untergrenze die Kosten der Hyperfraktionierung an. Die Obergrenze bildet er aus den Kosten der konventionellen Fraktionierung. Der pU geht davon aus, dass die Strahlentherapie ambulant durchgeführt wird. Insgesamt liegen die Kosten für die angenommene Dosierung und 1 Behandlung pro Jahr in einer plausiblen Größenordnung.

Laut pU sind die Kosten für die palliative Resektion (Salvage-Operation) patientenindividuell unterschiedlich. Dies entspricht dem Beschluss des G-BA zum Verfahren zu Nivolumab [34,40] und ist nachvollziehbar.

Für Pembrolizumab sind die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen überwiegend nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt für MTX, Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel, 5-FU und Cetuximab nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Der pU setzt bei der Monotherapie mit Cisplatin 52-mal die Infusionsleistung an. Dies ist nicht nachvollziehbar, da Cisplatin laut Fachinformation entweder als Einzeldosis alle 3 bis 4 Wochen oder über 5 Tage alle 3 bis 4 Wochen gegeben wird [35]. Er berücksichtigt die Kosten der Hydratation und forcierten Diurese bei Cisplatin (Mono- und Kombinationstherapie).

Der pU setzt für die Monotherapie mit Nivolumab die EBM-Ziffer für eine Infusion ab 60 min. Dauer an. Laut Fachinformation beträgt diese jedoch nur 30 min. [38].

Der pU berücksichtigt für Pembrolizumab, MTX, Cisplatin in der Kombinationstherapie, Carboplatin, Nivolumab, 5-FU, Docetaxel und Cetuximab korrekt die Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Für Cisplatin in der Monotherapie setzt er jedoch wöchentliche Gaben an, obwohl er beim Verbrauch von 13 bis 85 Gaben pro Jahr ausgeht.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht mangels belastbarer Daten keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Pembrolizumab. Er gibt zudem an, dass Pembrolizumab bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile gemäß der Fachinformation [3] kontraindiziert ist. Es lägen aber keine Daten dazu vor, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten davon betroffen ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet, in der Obergrenze ist von einer Überschätzung auszugehen.

Die Arzneimittelkosten für Pembrolizumab sind unterschätzt, weil der pU abweichende Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ansetzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Die Arzneimittelkosten der Monotherapien mit Carboplatin und Nivolumab sowie von 5-FU in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und Cetuximab in Kombination mit 5-FU und Cisplatin oder Carboplatin sind in der Größenordnung plausibel.

Die Untergrenzen der Arzneimittelkosten der Monotherapien mit MTX und Cisplatin sind jeweils in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze ist jeweils überschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichsten Kombinationen von Wirkstärken bzw. das wirtschaftlichste Präparat ansetzt.

Zu den Jahrestherapiekosten der Induktionschemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU sind zusätzlich die Kosten der sich anschließenden Strahlentherapie oder Chemoradiotherapie zu addieren. Die Kosten einer Chemoradiotherapie gibt der pU nicht an. Die Arzneimittelkosten der Wirkstoffe der Induktionschemotherapie sowie die Kosten für die Strahlentherapie unter der angenommenen Dosierung und 1 Behandlung pro Jahr sind in der Größenordnung plausibel.

Laut pU sind die Kosten für die palliative Resektion (Salvage-Operation) patientenindividuell unterschiedlich. Dies entspricht dem Beschluss des G-BA zum Verfahren zu Nivolumab [34,40] und ist nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt für MTX, Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel, 5-FU und Cetuximab nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Der pU berücksichtigt für Pembrolizumab, MTX, Cisplatin in der Kombinationstherapie, Carboplatin, Nivolumab, 5-FU, Docetaxel und Cetuximab korrekt die Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Für Cisplatin in der Monotherapie setzt er jedoch wöchentliche Gaben an, obwohl er beim Verbrauch von 13 bis 85 Gaben pro Jahr ausgeht.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ^b	Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation). Bei medikamentöser Therapie ist grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist. c: In der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 040 wurde Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat untersucht. In der Studie waren 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. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

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

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

Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ^b	472 bis 3285	Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet, in der Obergrenze ist von einer Überschätzung auszugehen.
<p>a: Angabe des pU</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Pembrolizumab		Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ^b	105 105,47	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt, weil der pU abweichende Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ansetzt. 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.
patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes ^c				
Mono- therapien	MTX	Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie	7734,27– 8952,48	Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze ist überschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Kombination von Wirkstärken ansetzt. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
	Cisplatin	Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie	6232,46– 10 928,26	Die Untergrenze der Arzneimittelkosten ist in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten ist überschätzt, da der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat ausgewählt hat. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Anzahl der angesetzten Infusionsleistungen des pU ist nicht nachvollziehbar. Er setzt als Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe wöchentliche Gaben von Cisplatin an, obwohl er beim Verbrauch von 13 bis 85 Gaben pro Jahr ausgeht.

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin bzw. Patient in € ^a	Kommentar
Mono- therapien	Carboplatin	Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie	6257,29	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
	Nivolumab		78 460,46	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU setzt die Infusionsleistung für Nivolumab ab einer Dauer von 60 min. an. Laut Fachinformation beträgt diese jedoch nur 30 min [38]. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
5-FU + Cisplatin			13 371,52– 13 504,12	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind jeweils in der Größenordnung plausibel. Die Angaben für Cetuximab beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr, da der pU die 1-malige initiale Dosierung berücksichtigt. Der pU berücksichtigt jeweils nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind jeweils plausibel.
5-FU + Carboplatin			16 721,37	
Cetuximab + 5-FU + Cisplatin			90 080,31– 90 212,91	
Cetuximab + 5-FU + Carboplatin			93 430,16	
Docetaxel + Cisplatin + 5-FU gefolgt von einer Strahlentherapie			8781,92– 8813,12 ^d	
Docetaxel + Cisplatin + 5-FU gefolgt von einer Chemoradiotherapie		6331,83– 6355,23 ^e		

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
palliative Strahlentherapie	Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie	1872,37–2351,77 ^f	Die Angaben des pU liegen für die angenommene Dosierung und 1 Behandlung pro Jahr in einer plausiblen Größenordnung.
palliative Resektion		Patientenindividuell unterschiedlich	Laut pU sind die Kosten patientenindividuell unterschiedlich. Dies entspricht dem Beschluss des G-BA zum Verfahren zu Nivolumab [34,40] und ist nachvollziehbar.

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.
b: Es wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist.
c: vornehmlich MTX aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation.
d: Die Kosten der Strahlentherapie sind in den Angaben des pU nicht enthalten.
e: Der pU gibt keine Kosten für die Chemoradiotherapie an.
f: Die Berechnung des pU basiert auf EBM-Abrechnungsziffern.
5-FU: 5-Fluorouracil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; MTX: Methotrexat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score

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 Therapie 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 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.

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, sodass 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.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA 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 abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Ärzte im Hinblick auf mögliche

- Immunvermittelte Nebenwirkungen,*
- Infusionsbedingte Reaktionen,*

die mit der Anwendung von KEYTRUDA zusammenhängen. Es erklärt, wie diese behandelt werden können und dient auch dazu, die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen“.

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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. MSD. Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. MSD. Keytruda 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Bendalis. Bendatrexat 25mg/ml: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. European Medicines Agency. Keytruda: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003820/II/0042 [online]. 26.07.2018 [Zugriff: 07.01.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. Merck. Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Medac. Taxceus 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. 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>.
10. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 G; Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie bei Erwachsenen; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 24.05.2017 [Zugriff: 23.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1947/2017-05-24_Modul3G_Nivolumab.pdf.
11. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung. Kassensatz-Analyse von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren der Jahre 2014 bis 2016. 2018.

12. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 22.09.2017 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
13. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
14. 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.
15. 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.
16. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tolleson E, Jensen AB, Razavi D, Maher EJ et al. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. Acta Oncol 1994; 33(8): 879-885.
17. Bjordal K, De Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, Van Pottelsberghe C, Curran D et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. Eur J Cancer 2000; 36(14): 1796-1807.
18. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, De Graeff A, Boysen M, Evensen JF et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire-H&N35. J Clin Oncol 1999; 17(3): 1008-1019.
19. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics 2007; 25(5): 365-384.
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. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage; Diagnose: Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Nasenhöhle und Mittelohr (C30), Nasennebenhöhle (C31), Kehlkopf (C32) [online]. [Zugriff: 20.07.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
24. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Richter A, Tobis J et al. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014. Lübeck: Institut für Krebs epidemiologie; 2017. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 11). URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2017.pdf>.
25. Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen 2015 [online]. 06.2018 [Zugriff: 23.07.2018]. URL: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2015/EKN%20Jahresbericht%202015_Gesamt.pdf.
26. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013 [online]. 04.2017 [Zugriff: 23.07.2018]. URL: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/web_krebsbericht_2017_final.pdf.
27. Tumorregister München. ICD-10 C00-C14, C30-C32: HNO-Tumoren; Survival [online]. [Zugriff: 23.07.2018]. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC0032G-ICD-10-C00-C14-C30-C32-HNO-Tumoren-Survival.pdf>.
28. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Das invasive Kopf-Hals-Karzinom: Daten eines populationsbezogenen klinischen Krebsregisters [online]. In: 32. Deutscher Krebsskongress: Krebsmedizin heute; präventiv, personalisiert, präzise und partizipativ; 24.-27.02.2016; Berlin, Deutschland. [Zugriff: 23.07.2018]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C0032_90_20160309_invKopfHalsPoster.pdf.
29. Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N, Buentzel J, Esser D, Böger D et al. Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: a population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. *Oral Oncol* 2014; 50(12): 1157-1164.
30. Merlano MC. First-line treatment patterns for recurrent and/or metastatic head and neck cancer (R/M HNC) in Europe. *J Clin Oncol* 2016; 28(Suppl 15): e16016.
31. Peron J, Polivka V, Chabaud S, Poupart M, Ceruse P, Ramade A et al. An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. *BMC Cancer* 2014; 14: 504.
32. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(11): 1116-1127.

33. Merck Sharp & Dohme. A phase III randomized trial of MK-3475 (pembrolizumab) versus standard treatment in subjects with recurrent or metastatic head and neck cancer; study MK-3475-040/KEYNOTE-040; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich) [online]. 17.11.2017 [Zugriff: 23.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4660/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_TrG.pdf.
35. Accord Healthcare. Cisplatin Accord (Cisplatin) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 04.2015.
36. Onkovis. Carboplatin onkovis (Carboplatin) 10 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation. 11.2016.
37. Pfizer. Methotrexat „Lederle“ (Methotrexat) Lösung 25 mg/ 50 mg: Fachinformation. 03.2018.
38. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 20.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Bendalis. BENDA-5 FU (5-Fluorouracil) 50 mg/ml: Fachinformation. 05.2017.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich) [online]. 17.11.2017 [Zugriff: 20.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3128/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_BAnz.pdf.
41. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom; Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms; Langversion 2.0 [online]. 12.2012 [Zugriff: 23.07.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-1000LI_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf.
42. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2017 [Zugriff: 20.11.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
43. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.06.2017 [Zugriff: 07.09.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/#tab/dossier>.

44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-24 [online]. 30.08.2017 [Zugriff: 06.09.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 533). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-24_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

45. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 3. Quartal 2018 [Zugriff: 24.07.2018]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2018.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der relevanten Methotrexat-Teilpopulation

Tabelle 19: Alle UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat

Studie SOC ^a PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 16	Methotrexat N = 20
KEYNOTE-040		
Gesamtrate UEs		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (50,0)	4 (20,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (43,8)	8 (40,0)
Herzerkrankungen	2 (12,5)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (12,5)	2 (10,0)
Endokrine Erkrankungen	3 (18,8)	1 (5,0)
Augenerkrankungen	2 (12,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (62,5)	14 (70,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (68,8)	16 (80)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	2 (10,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (6,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (43,8)	9 (45,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (31,3)	5 (25,0)
Untersuchungen	9 (56,3)	9 (45,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (56,3)	9 (45,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (62,5)	6 (30,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (12,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (43,8)	4 (20,0)
Produktprobleme	0 (0)	1 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (31,3)	1 (5,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	2 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (81,3)	10 (50,0)
Gefäßerkrankungen	4 (25,0)	3 (15,0)
a: MedDRA-Version: 20.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA-Version 20.0 übernommen		
b: Angaben zu PTs liegen nicht vor		
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; vs.: versus		

Tabelle 20: Alle SUEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 16	Methotrexat N = 20
SOC^a		
PT^b		
KEYNOTE-040		
Gesamtrate SUEs		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (6,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (6,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (6,3)	2 (10,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (6,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (18,8)	2 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	2 (10,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (18,8)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (6,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (18,8)	4 (20,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (6,3)	0 (0)
a: MedDRA-Version: 20.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA-Version 20.0 übernommen		
b: Angaben zu PTs liegen nicht vor		
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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 21: Alle schweren UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Methotrexat

Studie SOC ^a PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 16	Methotrexat N = 20
KEYNOTE-040		
Gesamtrate UEs CTCAE-Grad ≥ 3		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	4 (20,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (12,5)	7 (35,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (5,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (12,5)	3 (15,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (5,0)
Untersuchungen	3 (18,8)	4 (20,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (18,8)	2 (10,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	1 (5,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (6,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (6,3)	1 (5,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (12,5)	3 (15,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (6,3)	0 (0)
a: MedDRA-Version: 20.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA-Version 20.0 übernommen		
b: Angaben zu PTs liegen nicht vor		
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; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der TPS-Teilpopulation

Bei den Patientinnen und Patienten der TPS-Teilpopulation handelt es sich um eine Teilmenge der gesamten Population der Studie KEYNOTE 040 mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %).

Charakterisierung der Studienpopulation und Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)

Studie	Pembrolizumab	Therapie nach Wahl des Arztes
Charakteristika Kategorie		
KEYNOTE 040	N ^a = 64	N ^a = 65
Alter [Jahre], MW (SD)	61,3 (9,9)	62,5 (9,0)
Geschlecht [w / m], %	17,2 / 82,8	21,5 / 78,5
Region, n (%)		
Nordamerika	18 (28,1)	17 (26,2)
Europa	39 (60,9)	43 (66,2)
Rest der Welt	7 (10,9)	5 (7,7)
Hautfarbe, n (%)		
weiß	52 (81,3)	48 (73,8)
nicht weiß	7 (10,9)	11 (16,9)
unbekannt	5 (7,8)	6 (9,2)
Raucherstatus, n (%)		
nie	17 (26,6)	23 (35,4)
ehemalig	39 (60,9)	39 (60,0)
aktiv	8 (12,5)	3 (4,6)
Standardtherapie nach Wahl des Prüfarztes, n (%)		
Methotrexat	16 (25,0)	21 (32,3)
Docetaxel	32 (50,0)	20 (30,8)
Cetuximab	16 (25,0)	24 (36,9)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	19 (29,7)	11 (16,9)
1	45 (70,3)	54 (83,1)
HPV-Status ^b , n (%)		
positiv	13 (20,3)	12 (18,5)
negativ	51 (79,7)	53 (81,5)
Krankheitsstadium, n (%)		
II	0 (0)	1 (1,5)
III	3 (4,7)	4 (6,2)
IV	22 (34,4)	19 (29,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab	Therapie nach Wahl des Arztes
KEYNOTE 040	N ^a = 64	N ^a = 65
IVA	7 (10,9)	11 (16,9)
IVB	2 (3,1)	3 (4,6)
IVC	30 (46,9)	27 (41,5)
vorherige Therapielinien ^c , n (%)		
adjuvant, neoadjuvant oder definitiv	12 (18,8)	8 (12,3)
Erstlinie	36 (56,3)	40 (61,5)
Zweitlinie	16 (25,0)	17 (26,2)
vorherige Strahlentherapie, n (%)		
ja	57 (89,1)	56 (86,2)
nein	7 (10,9)	9 (13,8)
vorheriger onkologischer Eingriff, n (%)		
ja	41 (64,1)	41 (63,1)
nein	23 (35,9)	24 (36,9)
Zeit seit letzter Platintherapie	k. A.	k. A.
Lokalisation des Primärtumors ^d , n (%)		k. A.
Therapieabbruch, n ^e (%)		k. A.
Studienabbruch, n ^f (%)		k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Der HPV-Status wurde nur für Patientinnen und Patienten mit Karzinom des Mundrachens bestimmt, für Patientinnen und Patienten mit anderen Entitäten war der HPV-Status per Definition negativ.</p> <p>c: Die Therapielinie bezieht sich auf die letzte vorhergehende Therapie.</p> <p>d: eingeschlossene Lokalisationen: Mundhöhle, Mundrachen (Oropharynx), unterer Teil des Rachens (Hypopharynx) und Kehlkopf (Larynx)</p> <p>e: Für die Teilpopulation mit TPS ≥ 50 % liegen keine Ergebnisse vor. In der gesamten Studienpopulation (ohne Berücksichtigung des TPS-Status) traten unter Pembrolizumab insgesamt n = 223 (90,3 %) Therapieabbrüche auf vs. n = 232 (93,5 %) Therapieabbrüche unter Therapie nach Wahl des Arztes. Therapieabbruch erfolgte insbesondere aufgrund von bestätigter Krankheitsprogression (Pembrolizumab n = 149 vs. Therapie nach Wahl des Arztes n = 138), klinischer Progression (Pembrolizumab n = 36 vs. Therapie nach Wahl des Arztes n = 33) und Abbruch wegen UEs (Pembrolizumab n = 27 vs. Therapie nach Wahl des Arztes n = 37). Die prozentualen Angaben basieren auf eigenen Berechnungen.</p> <p>f: Für die Teilpopulation mit TPS ≥ 50 % liegen keine Ergebnisse vor. In der gesamten Studienpopulation (ohne Berücksichtigung des TPS-Status) traten unter Pembrolizumab insgesamt n = 183 (74,1 %) Studienabbrüche auf vs. n = 213 (85,9 %) Studienabbrüche unter Therapie nach Wahl des Arztes. Studienabbruch erfolgte maßgeblich aufgrund von Tod (Pembrolizumab n = 170 vs. Therapie nach Wahl des Arztes n = 192).</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HPV: humanes Papillomavirus; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Tabelle 23: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)

Studie	Pembrolizumab	Therapie nach Wahl des Arztes
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
KEYNOTE 040	N ^a = 64	N ^a = 65
Behandlungsdauer [Monate] ^{b, c}		
Median [Min; Max]	4,3 [0,0; 23,5]	1,8 [0,0; 15,9]
Mittelwert (SD)	6,2 (6,2)	2,8 (3,0)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^d		
Median [Min; Max]	11,5 [0,6; 28,4]	6,6 [0,0; 20,9]
Mittelwert (SD)	11,2 (6,8)	7,5 (5,9)
Morbidität		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]		k. A.
Mittelwert (SD)		k. A.
SUEs ^{b, e}		
Median [Min; Max]	7,3 [0,2; 26,4]	4,6 [0,1; 18,9]
Mittelwert (SD)	8,8 (6,5)	4,9 (3,7)
<p>a: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten entsprechend der Gruppenzuteilung nach Randomisierung b: Berechnet auf Basis der Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, mit Gruppenzuteilung entsprechend der erhaltenen Medikation: Pembrolizumab: N = 64; Therapie nach Wahl des Arztes: N = 61 c: Berechnung ab dem Zeitpunkt der 1. bis zur letzten Dosierung d: Berechnung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod / Zeitpunkt des letzten Kontaktes / Zeitpunkt des Datenschnitts e: Berechnet von der Randomisierung bis zum Tod oder dem Behandlungsende + 90 Tage k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Ergebnisse

Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	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 040					
Mortalität					
Gesamtüberleben	64	11,6 [8,3; 19,5] 41 (64,1)	65	6,6 [4,8; 9,2] 56 (86,2)	0,53 [0,35; 0,81]; 0,003
Morbidität^c					
Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d					
Erschöpfung	64	1,4 [1,3; 3,5] 43 (67,2)	57	2,1 [1,4; 6,1] 21 (36,8)	1,26 [0,72; 2,22]; 0,421
Übelkeit und Erbrechen	64	n. e. [4,9; n. b.] 20 (31,3)	57	5,6 [1,4; n. b.] 15 (26,3)	0,70 [0,34; 1,41]; 0,316
Schmerzen	64	4,1 [2,1; 7,9] 33 (51,6)	57	2,8 [1,4; 5,6] 23 (40,4)	0,77 [0,43; 1,38]; 0,385
Dyspnoe	64	12,0 [4,4; n. b.] 23 (35,9)	57	3,0 [1,4; n. b.] 19 (33,3)	0,51 [0,26; 1,00]; 0,051
Schlaflosigkeit	64	6,2 [3,2; 12,0] 29 (45,3)	57	3,7 [2,3; 8,7] 17 (29,8)	0,88 [0,45; 1,72]; 0,717
Appetitverlust	64	4,9 [2,4; 8,9] 34 (53,1)	57	5,6 [1,4; 8,7] 18 (31,6)	0,98 [0,52; 1,86]; 0,949
Verstopfung	64	6,0 [2,8; n. b.] 27 (42,2)	57	3,5 [1,4; n. b.] 17 (29,8)	0,83 [0,43; 1,61]; 0,583
Diarrhö	64	n. e. [10,6; n. b.] 14 (21,9)	57	n. e. [2,1; n. b.] 11 (19,3)	0,48 [0,21; 1,13]; 0,095
Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Symptomskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d					
Schmerzen	64	7,8 [3,5; n. b.] 24 (37,5)	57	3,5 [1,6; n. b.] 15 (26,3)	1,02 [0,50; 2,07]; 0,959
Schluck- probleme	64	4,8 [2,8; 7,3] 32 (50,0)	57	6,1 [2,8; n. b.] 13 (22,8)	1,40 [0,71; 2,78]; 0,335

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	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 040					
Gefühls- störungen	64	4,4 [2,1; 13,8] 31 (48,4)	57	3,4 [1,5; n. b.] 15 (26,3)	1,17 [0,60; 2,28]; 0,645
Sprachprobleme	64	2,8 [1,4; 4,9] 38 (59,4)	57	2,1 [0,8; n. b.] 21 (36,8)	0,96 [0,54; 1,70]; 0,884
Zahnprobleme	64	8,4 [3,6; n. b.] 22 (34,4)	57	5,6 [2,3; n. b.] 13 (22,8)	0,73 [0,36; 1,49]; 0,393
Probleme beim Mundöffnen	64	7,9 [3,5; n. b.] 23 (35,9)	57	5,6 [2,3; n. b.] 14 (24,6)	1,00 [0,49; 2,05]; 0,993
Mund- trockenheit	64	10,6 [3,5; n. b.] 24 (37,5)	57	5,6 [2,8; n. b.] 13 (22,8)	1,13 [0,55; 2,33]; 0,743
klebriger Speichel	64	10,4 [3,6; n. b.] 22 (34,4)	57	2,3 [1,5; n. b.] 19 (33,3)	0,57 [0,29; 1,11]; 0,098
Husten	64	8,2 [2,5; n. b.] 25 (39,1)	57	4,8 [2,8; n. b.] 13 (22,8)	0,83 [0,41; 1,70]; 0,615
Krankheits- gefühl	64	5,0 [3,6; 10,1] 31 (48,4)	57	3,0 [1,4; n. b.] 17 (29,8)	0,91 [0,48; 1,73]; 0,782
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^e				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c					
gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f					
allgemeiner Gesundheits- zustand	64	4,9 [2,3; 16,2] 31 (48,4)	57	n. e. [0,8; n. b.] 16 (28,1)	1,01 [0,52; 1,96]; 0,974
körperliche Funktion	64	5,0 [3,5; 11,4] 30 (46,9)	57	2,8 [1,4; 16,8] 19 (33,3)	0,91 [0,47; 1,75]; 0,778
Rollenfunktion	64	3,5 [1,4; 7,6] 35 (54,7)	57	3,5 [1,4; n. b.] 18 (31,6)	0,98 [0,53; 1,81]; 0,949
emotionale Funktion	64	4,9 [2,1; n. b.] 32 (50,0)	57	5,6 [2,1; n. b.] 14 (24,6)	1,30 [0,66; 2,57]; 0,453

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Therapie nach Wahl des Arztes		Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	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 040					
kognitive Funktion	64	4,9 [3,5; 7,8] 31 (48,4)	57	2,3 [1,4; 6,3] 20 (35,1)	0,66 [0,35; 1,25]; 0,200
soziale Funktion	64	6,5 [3,5; n. b.] 28 (43,8)	57	2,8 [1,2; n. b.] 17 (29,8)	0,86 [0,45; 1,67]; 0,666
gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Funktionskalen): Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d					
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	64	3,6 [2,4; 12,0] 31 (48,4)	57	2,8 [0,9; 4,8] 22 (38,6)	0,66 [0,36; 1,18]; 0,157
Probleme mit Sozialkontakten	64	3,6 [1,4; n. b.] 30 (46,9)	57	2,1 [1,2; 4,8] 22 (38,6)	0,88 [0,49; 1,58]; 0,671
verminderte Sexualität	64	2,5 [1,4; n. b.] 31 (48,4)	57	5,6 [2,1; n. b.] 14 (24,6)	1,57 [0,79; 3,13]; 0,199
Nebenwirkungen^e					
UEs (ergänzend dargestellt)	64	1,1 [0,4; 2,7] 64 (100,0)	61	1,0 [0,6; 1,6] 58 (95,1)	–
SUEs	64	45,9 [18,9; n. b.] 32 (50,0)	61	n. e. [11,6; n. b.] 23 (37,7)	1,13 [0,66; 1,94] ^h ; 0,662
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	64	19,3 [9,0; 44,6] 41 (64,1)	61	8,9 [3,3; n. b.] 35 (57,4)	0,80 [0,51; 1,27] ^h ; 0,340
Abbruch wegen UEs	64	n. e. [70,6; n. b.] 8 (12,5)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (14,8)	0,60 [0,23; 1,61] ^h ; 0,311
immunvermittelte UEs	64	35,4 [21,1; n. b.] 22 (34,4)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (6,6)	4,39 [1,50; 12,79] ^h ; 0,007
schwerwiegende immunvermittelte UEs	64	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (7,8)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (3,3)	2,11 [0,41; 10,92] ^h ; 0,375
schwere immunvermittelte UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	64	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (1,6)	61	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (3,3)	0,34 [0,03; 3,90] ^h ; 0,383

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation) (Fortsetzung)

<p>a: Effekt und KI aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ECOG (0 vs. 1) und HPV-Status (positiv vs. negativ)</p> <p>b: p-Wert aus Wald-Test</p> <p>c: Ergebnisse für alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die zu mindestens 1 patientenberichteten Endpunkt eine Auswertung vorlag</p> <p>d: Verschlechterung wird als Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert</p> <p>e: Für die TPS-Teilpopulation liegen keine verwertbaren Daten vor, siehe Abschnitt 2.7.4.3.2.</p> <p>f: Verschlechterung wird als Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert</p> <p>g: Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, mit Gruppenzuteilung entsprechend der erhaltenen Medikation</p> <p>h: Effekt und KI aus Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>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; HPV: humanes Papillomavirus; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Forest Plots für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben und immunvermittelte UEs

Pembrolizumab vs. Vergleichstherapie
Gesamtüberleben
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

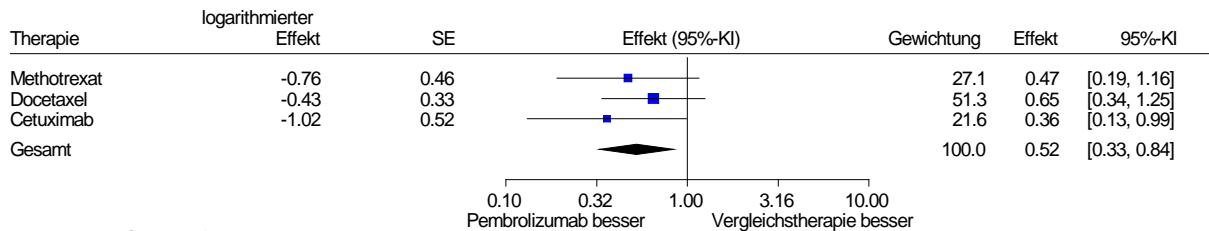


Abbildung 1: Forest Plot, Gesamtüberleben, Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Vergleichstherapie); TPS-Teilpopulation; Effektschätzer: Hazard Ratio

Pembrolizumab vs. Vergleichstherapie
immunvermittelte UEs
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

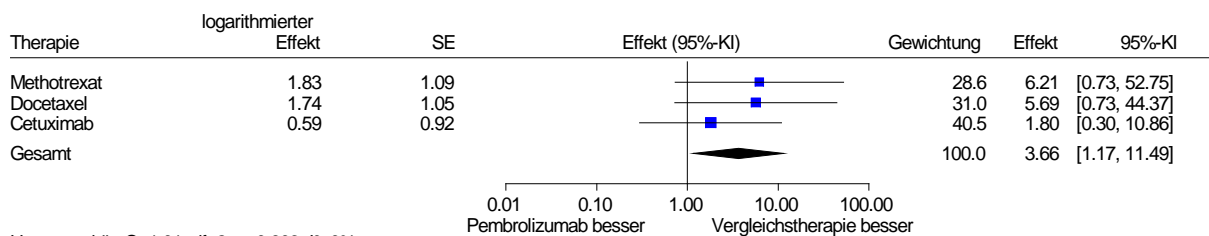


Abbildung 2: Forest Plot, immunvermittelte UEs, Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (Vergleichstherapie); TPS-Teilpopulation; Effektschätzer: Hazard Ratio

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 25: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 64	Therapie nach Wahl des Arztes N = 61
KEYNOTE-040		
Gesamtrate UEs		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (31,3)	15 (24,6)
Anaemie	19 (29,7)	12 (19,7)
Endokrine Erkrankungen	15 (23,4)	1 (1,6)
Hypothyreose	12 (18,8)	1 (1,6)
Augenerkrankungen	10 (15,6)	5 (8,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (59,4)	39 (63,9)
Verstopfung	18 (28,1)	11 (18,0)
Diarrhoe	11 (17,2)	11 (18,0)
Uebelkeit	10 (15,6)	15 (24,6)
Stomatitis	2 (3,1)	10 (16,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39 (60,9)	43 (70,5)
Asthenie	13 (20,3)	11 (18,0)
Erschoepfung	9 (14,1)	23 (37,7)
Schleimhautentzuendung	6 (9,4)	13 (21,3)
Fieber	10 (15,6)	5 (8,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	29 (45,3)	25 (41,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (17,2)	9 (14,8)
Untersuchungen	24 (37,5)	21 (34,4)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	36 (56,3)	23 (37,7)
Appetit vermindert	9 (14,1)	12 (19,7)
Hypokaliaemie	10 (15,6)	4 (6,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	22 (34,4)	12 (19,7)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschliesslich Zysten und Polypen)	13 (20,3)	6 (9,8)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (32,8)	16 (26,2)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (23,4)	4 (6,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	37 (57,8)	26 (39,3)
Husten	15 (23,4)	8 (13,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 64	Therapie nach Wahl des Arztes N = 61
KEYNOTE-040		
Gesamtrate UEs		
Dyspnoe	12 (18,8)	8 (13,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	24 (37,5)	26 (42,6)
Gefaesserkrankungen	9 (14,1)	10 (16,4)
a: MedDRA-Version: 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA-Version 20.0 übernommen 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; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 64	Therapie nach Wahl des Arztes N = 61
KEYNOTE-040		
Gesamtrate SUEs		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (10,9)	2 (3,3)
Kolitis	2 (3,1)	1 (1,6)
Diarrhoe	3 (4,7)	0 (0,0)
Dysphagie	2 (3,1)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (7,8)	6 (9,8)
Tod	3 (4,7)	1 (1,6)
Fieber	1 (1,6)	2 (3,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	10 (15,6)	6 (9,8)
Pneumonie	5 (7,8)	3 (4,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	2 (3,3)
Untersuchungen	0 (0)	2 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (7,8)	0 (0)
Hyperkalzaemie	4 (6,3)	0 (0,0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschliesslich Zysten und Polypen)	3 (4,7)	2 (3,3)
Tumorschmerzen	0 (0)	2 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,1)	1 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (18,8)	9 (14,8)
Dyspnoe	2 (3,1)	1 (1,6)
Aspirationspneumonie	0 (0)	2 (3,3)
Pneumonitis	3 (4,7)	0 (0)
Pneumothorax	0 (0,0)	2 (3,3)
Respiratorische Insuffizienz	2 (3,1)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (3,1)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	2 (3,1)	0 (0)
a: MedDRA-Version: 20.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA-Version 20.0 übernommen 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPS: Tumor Proportion Score; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 64	Therapie nach Wahl des Arztes N = 61
KEYNOTE-040		
Gesamtrate UEs CTCAE-Grad ≥ 3		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,6)	5 (8,2)
Anaemie	1 (1,6)	3 (4,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (14,1)	6 (9,8)
Diarrhoe	4 (6,3)	1 (1,6)
Dysphagie	2 (3,1)	1 (1,6)
Stomatitis	0 (0)	3 (4,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (12,5)	13 (21,3)
Asthenie	1 (1,6)	3 (4,9)
Tod	3 (4,7)	1 (1,6)
Erschoepfung	3 (4,7)	2 (3,3)
Schleimhautentzuendung	0 (0,0)	3 (4,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	10 (15,6)	7 (11,5)
Pneumonie	6 (9,4)	4 (6,6)
Untersuchungen	5 (7,8)	8 (13,1)
Lymphozytenzahl erniedrigt	2 (3,1)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	6 (9,8)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	2 (3,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	8 (12,5)	5 (8,2)
Hyperkalzaemie	3 (4,7)	0 (0)
Hypokaliaemie	3 (4,7)	1 (1,6)
Hyponatriaemie	1 (1,6)	2 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (3,1)	2 (3,3)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschliesslich Zysten und Polypen)	5 (7,8)	3 (4,9)
Tumorschmerzen	2 (3,1)	2 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (4,7)	3 (4,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (15,9)	8 (13,1)
Dyspnoe	2 (3,1)	2 (3,3)
Aspirationspneumonie	0 (0)	2 (3,3)
Pneumothorax	0 (0)	2 (3,3)
respiratorische Insuffizienz	2 (3,1)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 64	Therapie nach Wahl des Arztes N = 61
KEYNOTE-040		
Gesamtrate UEs CTCAE-Grad ≥ 3		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (3,1)	3 (4,9)
Dermatitis akneiform	0 (0)	2 (3,3)
Gefaesserkrankungen	2 (3,1)	0 (0)
a: MedDRA-Version: 20.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA-Version 20.0 übernommen 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; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Alle Abbrüche wegen UEs (nach SOC und PT) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Therapie nach Wahl des Arztes (TPS-Teilpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 64	Therapie nach Wahl des Arztes N = 61
KEYNOTE-040		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs		
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (1,6)
hepatozelluläre Schädigung	0 (0)	1 (1,6)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (1,6)
anaphylaktische Reaktion	0 (0)	1 (1,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,6)	3 (4,9)
disseminierte Tuberkulose	0 (0)	1 (1,6)
Pneumonie	1 (1,6)	1 (1,6)
Harnwegsinfektion	0 (0)	1 (1,6)
Untersuchungen	1 (1,6)	0 (0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (1,6)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,6)	1 (1,6)
apoplektischer Insult	1 (1,6)	0 (0)
Hypoästhesie	0 (0)	1 (1,6)
Paraästhesie	0 (0)	1 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (4,7)	4 (6,6)
akute respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (1,6)
Aspiration	0 (0)	1 (1,6)
Dyspnoe	0 (0)	1 (1,6)
Pneumonitis	1 (1,6)	0 (0)
Pneumothorax	0 (0)	1 (1,6)
respiratorische Insuffizienz	2 (3,1)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (3,1)	0 (0)
Hautulkus	1 (1,6)	0 (0)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (1,6)	0 (0)
a: MedDRA-Version: 20.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA-Version 20.0 übernommen 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; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – 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)?