

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	05.02.2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs), Nr. 711, A18-67, Version 1.0, Stand: 11.01.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Unter Kopf-Hals-Tumoren werden verschiedene Karzinome zusammengefasst, die im Bereich des Kopfs und des Halses auftreten. Dazu zählen bösartige Tumoren der Mundhöhle (einschließlich Lippen, Gaumen, Zunge und Speicheldrüsen), des Rachens, der Nase (einschließlich Nasennebenhöhlen), des Kehlkopfs und des äußeren Halses. Sie sind die sechsthäufigsten bösartigen Tumoren weltweit und machen etwa 6 % aller Krebserkrankungen sowie 1–2 % aller krebsbedingten Todesfälle aus (1). Im Jahr 2014 wurden in Deutschland etwa 12.100 Neuerkrankungen mit bösartigen Kopf-Hals-Tumoren bei Männern und 4200 bei Frauen registriert. Ende 2014 litten etwa 53.000 Patienten an Kopf-Hals-Tumoren, die in den vorausgegangenen fünf Jahren erstmalig diagnostiziert worden waren. Kopf-Hals-Tumoren waren 2014 die Todesursache bei etwa 5400 Männern und 1500 Frauen (2).</p> <p>Die wichtigsten Risikofaktoren für diese Krebserkrankungen sind Tabak- und Alkoholkonsum (insbesondere in Kombination) sowie eine chronische Infektion mit humanen Papillomviren (HPV, insbesondere Typ 16). Als weitere Risikofaktoren, insbesondere für Karzinome des Nasenrachenraumes gelten Infektionen durch Epstein-Barr-Viren. Bei Tumoren des Kehlkopfes ist die berufliche Exposition u. a. gegenüber Asbest, Nickel, Chrom, Arsen oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen ein Risikofaktor (1;2).</p> <p>Die meisten bösartigen Tumoren in der Kopf-Hals-Region sind Plattenepithelkarzinome (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC), wohingegen Adenokarzinome und Sarkome seltener sind (1).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der humanisierte monoklonale (IgG4/Kappa-Isotyp) Antikörper Pembrolizumab hemmt durch die Bindung an den Programmed-Death-1-Rezeptor (PD-1) die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist es, eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit eine überschießende Immunreaktion zu verhindern. Der PD-1-Rezeptor fungiert als negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, da die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation sowie die Zytokinsekretion, und damit die Immunantwort, hemmt. Er wird auf CD4+- und CD8+-T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und NK-Zellen exprimiert. Viele Karzinome zeigen eine hohe PD-L1-Expression (z. B. Melanome, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC), Urothelkarzinome, Kopf-Hals-Tumoren). Bei diesen Tumoren aktivieren tumorinfiltrierende Lymphozyten den PD-1-Signalweg. Dadurch wird eine sekundäre T-Zell-Anergie mit reduzierter Prozessierung von Tumorantigenen durch antigenpräsentierende Zellen induziert. Auf diese Weise kann unter Umständen eine zelluläre, gegen den Tumor gerichtete Immunantwort gehemmt werden. Pembrolizumab hemmt diesen negativen Regulationsweg und fördert dadurch die wirksame zytotoxische T-Zell-Reaktion als Antwort auf die Präsentation von Tumorantigenen. Mehr als 29 % der HPV-negativen und rund 70 % der HPV-positiven HNSCC-Tumorzellen exprimieren PD-L1 (3-5).</p> <p>Pembrolizumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen zugelassen</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms;• zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score (TPS) \geq 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen;	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie;• zur Behandlung des rezidierten oder refraktären klassischen Hodgkin Lymphoms bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin oder nach Versagen einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt;• zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie oder bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren;• zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten HNSCC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie (6;7). <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab in der folgenden Indikation beurteilt werden: <i>rezidiertes oder metastasiertes HNSCC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %)</i> und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung S. 11; Dossier pU Modul 4A S. 31	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung ist in Tabelle 1 dargestellt:</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei HNSSC</p> <table border="1" data-bbox="315 611 1189 1062"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 611 450 679">Frage- stellung</th> <th data-bbox="450 611 819 679">Indikation</th> <th data-bbox="819 611 1189 679">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 679 450 938">1</td> <td data-bbox="450 679 819 938">Erwachsene mit rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie^b</td> <td data-bbox="819 679 1189 938">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.</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird davon ausgegangen, dass eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung mit kurativem Ansatz nicht angezeigt ist. PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Erwachsene mit rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter 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.	
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a						
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter 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.						
Dossier pU Modul 4A S. 32; IQWiG- Dossier- bewertung S. 11	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA bestimmte als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat (MTX) aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und/oder Operation) und weist darauf hin, dass bei medikamentöser Therapie grundsätzlich der Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist.</p>							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten ZVT und wählt die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (Standard-of-care (SOC)). Der pU weist darauf hin, dass in der aus seiner Sicht bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 040 im Kontrollarm drei Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen: MTX, Docetaxel oder Cetuximab – von denen allerdings in Deutschland nur MTX als Monotherapie zur Behandlung von HNSCC zugelassen ist. In der deutschen Versorgungsrealität sollen aber laut pU alle Behandlungsoptionen – trotz der fehlenden Zulassung von Docetaxel und Cetuximab in diesem Anwendungsgebiet – zur Anwendung kommen. Aus Sicht des pU repräsentieren daher die beiden in Deutschland im Rahmen von Off-Label-Use eingesetzten Wirkstoffe Docetaxel und Cetuximab zusätzlich zu MTX die patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass deutsche und internationale Leitlinien für die Therapie von HNSCC nach Rezidiv oder Progress unter Platinbasierter initialer Therapie keine ganz konkreten Empfehlungen geben. Generell wird die Behandlung als nur noch palliativ wirksam angesehen und eine der genannten Optionen soll in Abhängigkeit vom Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) des Patienten ausgewählt werden. Therapieoptionen stellen dabei die nochmalige (modifizierte) Platin-basierte Therapie (ggf. unter Abwandlung des Regimes und/oder mit anderen Kombinationspartnern) dar oder die Monotherapie mit Chemotherapeutika wie MTX, Taxanen, 5-Fluorouracil, Gemcitabin oder Capecitabin. Auch die alleinige Gabe von Cetuximab wird u. a. genannt (8-12). Die S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom sieht z. B. eine Monotherapie mit Cetuximab</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand als Option vor, um die exzessive Toxizität durch eine Kombinationschemotherapie zu vermeiden. Die AkdÄ weist darauf hin, dass die in der KEYNOTE 040 eingeschlossenen Patienten allerdings ein ECOG-PS von 0 oder 1 beim Studieneinschluss hatten und daher nicht in einem reduzierten Allgemeinzustand waren.</p> <p>Von den für diese Nutzenbewertung aufgrund der verfügbaren Studien relevanten Monotherapien ist nur MTX als Monotherapie bei HNSCC zugelassen. Docetaxel ist in dieser Indikation nur in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen zugelassen, Cetuximab nur in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie für eine rezidierte und/oder metastasierte Erkrankung (13;14).</p> <p>Dass die Chemotherapeutika Docetaxel und Cetuximab aufgrund ihrer Zulassung formal nicht als ZVT fungieren können, ist verständlich. Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass allein die formale Vorgabe selbst – Zulassungsstatus der möglichen Therapieoptionen – aus klinischer Sicht inhaltlich nicht nachvollziehbar ist, da beispielweise MTX als Monotherapie in dieser Indikation nur noch sehr selten eingesetzt wird.</p> <p>Der G-BA präzisiert die festgelegte ZVT als „<i>vornehmlich MTX aus der Gruppe der Chemotherapeutika</i>“. Nach dieser Formulierung wären auch Monotherapien mit Docetaxel oder Cetuximab als ZVT möglich – wenn sie in Deutschland für diese Indikation zugelassen wären. Eine nochmalige Platin-basierte Kombinationstherapie erwähnt der G-BA zwar nicht explizit, diese wäre aber auch eine Therapieoption.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pU wählt auf Basis der Studie KEYNOTE 040 (nach individueller Wahl durch den behandelnden Arzt) eine Monotherapie mit MTX, Docetaxel oder Cetuximab als ZVT. Damit schränkt der pU nach Einschätzung der AkdÄ die Nutzenbewertung von Pembrolizumab auf solche Patienten ein, für die eine nochmalige (ggf. anders zusammengesetzte) Platin-basierte Therapie nicht infrage kommt. Eine solche stellt v. a. bei späten Rezidiven durchaus eine Behandlungsoption dar und sollte daher grundsätzlich berücksichtigt werden. Warum sie in der Studie KEYNOTE 040 nicht als SOC berücksichtigt wurde, ist nicht nachvollziehbar. Die Studienergebnisse können aber deswegen die wichtige Frage nicht beantworten, ob Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie mehr von einer erneuten (ggf. modifizierten) Platin-basierter Therapie oder von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A S. 78–86; IQWiG Dossier- bewertung S. 12–17</p>	<p><u>Vorgelegte Evidenz</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab legt der pU die Studie KEYNOTE 040 vor (15). KEYNOTE 040 ist eine noch laufende, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer Therapie nach Wahl des Arztes (Wahl aus den medikamentösen Therapieoptionen MTX, Cetuximab oder Docetaxel; jeweils als Monotherapie). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Mundrachenraums, des unteren Teils des Rachens und Kehlkopfs, das lokal nicht behandelbar war. Die Patienten hatten eine Tumorprogression während oder nach vorheriger Platin-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>basierter Therapie oder eine Tumorprogression oder ein Rezidiv innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Abschluss einer multimodalen Platin-basierten Therapie.</p> <p>Eingeschlossen wurden 495 Patienten, die im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab n = 247) oder den Vergleichsarm (Therapie nach Wahl des Arztes, SOC-Arm n = 248) randomisiert wurden. Es wurde dabei eine Stratifizierung vorgenommen nach ECOG-PS (0 vs. 1), PD-L1-Status (TPS ≥ 50 % vs. TPS < 50 %) und bei Oropharynx-Karzinomen zusätzlich auch nach Humanes-Papilloma-Virus(HPV)-Status (positiv vs. negativ).</p> <p>Die Patienten im Pembrolizumab-Arm bekamen 200 mg des humanisierten monoklonalen Antikörpers intravenös alle drei Wochen. 65 Patienten erhielten MTX in der Dosierung 40 mg/m² (bzw. maximal 60 mg/m²) an Tag 1, 8 und 15 alle drei Wochen, 110 Patienten Docetaxel in der Dosierung 75 mg/m² an Tag 1 alle drei Wochen und 73 Patienten Cetuximab in der Dosierung 250 mg/m² an Tag 1, 8 und 15 eines dreiwöchigen Zyklus (nach 400 mg/m² Initialdosis).</p> <p>Die Auswahl der Therapie zwischen MTX, Docetaxel oder Cetuximab erfolgte für Patienten beider Studienarme durch den Prüfarzt vor der Randomisierung. Durch die Randomisierung wurde festgelegt, ob die vorher ausgewählte Therapie oder Pembrolizumab verabreicht wird.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die objektive Ansprechrate (Overall Response Rate, ORR), progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), Zeit bis zur Progression, Ansprechdauer und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Explorative Endpunkte waren u. a. die Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur bestätigten Progression der Erkrankung, bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, bis zur unzumutbaren Toxizität, bis zum Tod oder für maximal 24 Monate mit Pembrolizumab. Die Krankheitsprogression wurde mittels der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors (RECIST)-Version 1.1 bestimmt.</p> <p>In der Studie KEYNOTE 040 wurden Erwachsene mit HNSCC unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumoren eingeschlossen. Die Zulassung von Pembrolizumab erfolgte aufgrund der Studienergebnisse jedoch nur zur Behandlung eines rezidierten oder metastasierten HNSCC mit PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %) (16). Nur etwa 26 % der Patienten in der Studie KEYNOTE 040 hatten eine PD-L1-Expression mit TPS \geq 50 %: 64 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 65 Patienten im SOC-Arm (Tabelle 2) (17).</p> <p>Tabelle 2 Charakteristika der TPS-Teilpopulation (17)</p> <table border="1" data-bbox="315 1018 1189 1385"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Pembrolizumab-Arm n = 64</th> <th>SOC-Arm n = 65</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter – Jahre, Median (Min-Max)</td> <td>61,0 (31–83)</td> <td>63,0 (34–77)</td> </tr> <tr> <td>männlich – n (%)</td> <td>53 (82,8)</td> <td>51 (78,5)</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS – n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>19 (29,7)</td> <td>11 (16,9)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>45 (70,3)</td> <td>54 (83,1)</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium – n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Pembrolizumab-Arm n = 64	SOC-Arm n = 65	Alter – Jahre, Median (Min-Max)	61,0 (31–83)	63,0 (34–77)	männlich – n (%)	53 (82,8)	51 (78,5)	ECOG PS – n (%)			0	19 (29,7)	11 (16,9)	1	45 (70,3)	54 (83,1)	Tumorstadium – n (%)			
Parameter	Pembrolizumab-Arm n = 64	SOC-Arm n = 65																					
Alter – Jahre, Median (Min-Max)	61,0 (31–83)	63,0 (34–77)																					
männlich – n (%)	53 (82,8)	51 (78,5)																					
ECOG PS – n (%)																							
0	19 (29,7)	11 (16,9)																					
1	45 (70,3)	54 (83,1)																					
Tumorstadium – n (%)																							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 17–18; Dossier pU Modul 4A S. 85	II	0	1 (1,5)	
	III	3 (4,7)	4 (6,2)	
	IV	61 (95,3)	60 (92,3)	
	vorausgegangene Chemo- therapie – n (%)			
	kurativ	12 (18,8)	8 (12,3)	
	First-line bei Rezidiv oder Tumormetastasierung	36 (56,3)	40 (61,5)	
	Second-line bei Rezidiv oder Tumormetastasierung	16 (25,0)	17 (26,2)	
	<p>Im SOC-Arm bekamen 21 Patienten MTX, 20 Patienten Docetaxel und 24 Patienten Cetuximab (17).</p> <p>Aufgrund der Zulassung entspricht nur diese Teilpopulation (TPS-Teilpopulation) dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab und wird vom IQWiG für die Nutzenbewertung herangezogen. Weiterhin berücksichtigt das IQWiG entsprechend der Festlegung der ZVT des G-BA jedoch nur diejenigen Patienten der TPS-Teilpopulation, für die vor Randomisierung vom Prüfarzt eine Behandlung mit MTX festgelegt wurde (MTX-Teilpopulation n = 16 im Pembrolizumab-Arm, n = 21 im Vergleichsarm (SOC-Arm)). Diese Teilpopulation umfasst mit 37 Patienten lediglich 7,5 % der gesamten Studienpopulation.</p> <p>Der pU berücksichtigt nur die Ergebnisse der TPC-Teilpopulation (TPC = Treatment of Physician's Choice) mit einem TPS \geq 50 %. Diese Teilpopulation besteht aus Patienten mit einem TPS \geq 50 %, für die der Prüfarzt vor Randomisierung MTX als Standardtherapie</p>			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 78–86;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 17–18</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 43–44</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 86</p>	<p>ausgewählt hat oder für die der Prüfarzt vor Randomisierung die beiden in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffe Docetaxel bzw. Cetuximab gewählt hat, weil die Patienten für eine Behandlung mit MTX nicht geeignet waren. Die TPC-Teilpopulation besteht aus 55 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 54 Patienten im SOC-Arm.</p> <p>Ob die Behandlung mit MTX für einen Patienten geeignet war, entschied der pU aufgrund einer prospektiven Befragung der Prüfarzte mittels eines sogenannten „TPC-Surveys“ vor der Randomisierung. Der Fragebogen ist jedoch weder im Dossier des pU noch im Studienprotokoll im Original dargestellt. Laut IQWiG sollte im Fragebogen für jeden Patienten zwischen folgenden Antwortkategorien gewählt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ob der Patient nach Ermessen des Prüfarztes für MTX geeignet ist und MTX bekommen hat, 2) ob der Patient nach Ermessen des Prüfarztes nicht für MTX geeignet ist oder 3) ob der Patient nach Ermessen des Prüfarztes für MTX zwar geeignet ist, aber eine andere Therapie bekommen hat. <p>Der pU stellt im Dossier die Ergebnisse dieser Befragung dar, allerdings nur für die Patienten, die aus seiner Sicht die TPC-Teilpopulation bilden. Warum bestimmte Patienten (9 im Pembrolizumab-Arm, 11 im SOC-Arm) für die Therapie mit MTX nicht geeignet waren, ist nicht explizit dargestellt. Ein Grund dafür soll laut pU sein, dass z. B. MTX im jeweiligen Land nicht als Therapiestandard etabliert ist.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 43–44	<p>Das IQWiG hält die Art und Weise der Bildung der TPC-Teilpopulation für inkonsistent und damit die Ergebnisse zur TPC-Teilpopulation für nicht verwertbar. Für das IQWiG ist unklar, warum die Patienten, die laut Befragung für MTX geeignet waren, dann doch eine andere Therapie bekommen haben, obwohl MTX laut Festlegung der ZVT die vornehmliche medikamentöse Therapieoption darstellt. Des Weiteren kann aus Sicht des IQWiG zu dieser Befragung nicht sichergestellt werden, dass für diejenigen Patienten, für die MTX nicht geeignet ist, Docetaxel bzw. Cetuximab die richtige Vergleichstherapie im Sinne der patientenindividuellen Therapie darstellt, da dies in dem Fragebogen für die Ärzte gar nicht abgefragt wurde.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ bildet lediglich die MTX-Teilpopulation die relevante Vergleichspopulation ab. Diese umfasst aber nur 16 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 21 Patienten im SOC-Arm. Die sehr kleine Fallzahl der MTX-Teilpopulation bedingt eine große Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Die AkdÄ stimmt daher grundsätzlich der Vorgehensweise des IQWiG zu, zusätzlich die TPS-Teilpopulation für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Die Bildung der TPC-Teilpopulation durch den pU ist aus Sicht der AkdÄ intransparent und nicht nachvollziehbar.</p>	
Dossier pU Modul 4A S. 88–146; IQWiG Dossier- bewertung	<p>Endpunkte</p> <p>Für die Bewertung zieht der pU folgende Endpunkte heran:</p> <p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21–25, S. 48–55	<ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung • objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitssymptomatik, gemessen anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) • Krankheitssymptomatik, gemessen anhand des 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) • Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie (basierend auf dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-H&N35 und der EQ-5D VAS) <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala allgemeiner Gesundheitszustand) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen) <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="163 715 277 821">IQWiG Dossier- bewertung S. 49</p> <p data-bbox="163 975 277 1082">IQWiG Dossier- bewertung S. 52</p> <p data-bbox="163 1235 277 1342">IQWiG Dossier- bewertung S. 53–55</p>	<ul data-bbox="315 411 1205 667" style="list-style-type: none"> • schwerwiegende UE (SUE, Definition nach (18)) • schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) • Abbruch wegen UE • spezifische UE: immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UE gesamt nach Systemorganklasse. <p data-bbox="315 687 1205 847">Das IQWiG weist hin auf die fehlende Validierung und die unklare Patientenrelevanz der Surrogatendpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen und berücksichtigt diese nicht für die Nutzenbewertung.</p> <p data-bbox="315 874 1205 1166">Das IQWiG schließt auch den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie nicht ein. Die Patientenrelevanz wird vom pU mit dem Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie begründet; dies stelle für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar. Aus Sicht des IQWiG zielt die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz dieses Endpunkts primär ab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, die – wie auch der Endpunkt OS – als einzelne Endpunkte bereits getrennt dargestellt werden.</p> <p data-bbox="315 1193 1205 1353">Weiterhin wird vom IQWiG die Gesamtrate der UE nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Als spezifische UE zieht das IQWiG immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) heran.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>Dossier pU Modul 4A S. 88–125;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 25–32, S. 90–94</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 88–91;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 26, 90 S. 29–30</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 6</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Mortalität</p> <p>In der MTX-Teilpopulation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Endpunkt OS. Das IQWiG zieht – aufgrund der sehr kleinen Größe der relevanten Population und der damit verbundenen geringen Präzision der Effektschätzung – unterstützend die Ergebnisse der TPS-Teilpopulation heran. Das Ergebnis für den Endpunkt OS für die TPS-Teilpopulation zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab (Tabelle 3).</p> <p>Aus Sicht des IQWiG kann aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen der MTX- und der TPS-Teilpopulation in der Gesamtschau qualitativ abgeleitet werden, dass in der MTX-Teilpopulation für den Endpunkt OS ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab besteht, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Tabelle 3 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS)</p> <table border="1" data-bbox="315 1050 1189 1374"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Teilpopulation</th> <th colspan="2">Pembrolizumab</th> <th colspan="2">SOC</th> <th>Pembrolizumab vs. SOC</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MTX-Teilpopulation</td> <td>16</td> <td>17,0 (0,7–n. b.) 10 (62,5)</td> <td>21</td> <td>6,0 (1,6–9,0) 18 (85,7)</td> <td>0,47 (0,19–1,15) 0,1</td> </tr> </tbody> </table>	Teilpopulation	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert	MTX-Teilpopulation	16	17,0 (0,7–n. b.) 10 (62,5)	21	6,0 (1,6–9,0) 18 (85,7)	0,47 (0,19–1,15) 0,1	
Teilpopulation	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC														
	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert														
MTX-Teilpopulation	16	17,0 (0,7–n. b.) 10 (62,5)	21	6,0 (1,6–9,0) 18 (85,7)	0,47 (0,19–1,15) 0,1														

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 93–120; IQWiG Dossier- bewertung S. 26–27, S. 30–32, S. 90–92	TPS-Teil- population	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	
	CI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar						
<p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) <p>Der Endpunkt Krankheitssymptomatik wird anhand folgender Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gemessen: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Diarrhö.</p> <p>In diesen Symptomskalen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die MTX-Teilpopulation oder die TPS-Teilpopulation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitssymptomatik, gemessen mit EORTC QLQ-H&N35 (Symptomskalen) <p>Die 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.</p> <p>Es zeigt sich in keiner dieser Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die MTX-Teilpopulation oder die TPS-Teilpopulation.</p> <p>Der pU leitet anhand der Symptomskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme des EORTC QLQ-H&N35 für die TPC-Teilpopulation einen</p>							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 51</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 120–125;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 27–28, S. 52–53, S. 91–92</p>	<p>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab aufgrund des statistisch signifikanten Unterschieds <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab. Das IQWiG zieht diese Symptomskala nicht heran, da die Beeinträchtigungen durch Schmerzen und Ernährung bereits durch die übrigen Items erfasst sind.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich weder im EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und Skala allgemeiner Gesundheitszustand) noch im EORTC QLQ-H&N35 (Funktionsskalen) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die MTX-Teilpopulation oder die TPS-Teilpopulation.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A S. 125–146;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 28, S. 32–33, S. 92–93</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 28, 92</p>	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die MTX-Teilpopulation oder die TPS-Teilpopulation.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt für die MTX-Teilpopulation keine Angabe zur Effektschätzung vor. Im Pembrolizumab-Arm wurde ein Therapieabbruch wegen UE dokumentiert, im MTX-Arm vier Therapieabbrüche. In der TPS-Teilpopulation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Endpunkt Therapieabbruch wegen UE.</p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte UE zeigt sich in der MTX-Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der TPS-Teilpopulation, die das IQWiG</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<p>unterstützend heranzieht, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt <i>zuungunsten</i> von Pembrolizumab (Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 4 Ergebnisse zum Endpunkt immunvermittelte UE</p> <table border="1" data-bbox="315 507 1189 938"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Teilpopulation</th> <th colspan="2">Pembrolizumab</th> <th colspan="2">SOC</th> <th>Pembrolizumab vs. SOC</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MTX-Teilpopulation</td> <td>16</td> <td>43,3 (9,4–n. b.) 6 (37,5)</td> <td>20</td> <td>n. e. (n. b.–n. b.) 1 (5,0)</td> <td>6,21 (0,73–52,67) 0,094</td> </tr> <tr> <td>TPS-Teilpopulation</td> <td>64</td> <td>35,4 (21,1–n. b.) 22 (34,4)</td> <td>65</td> <td>n. e. (n. b.–n. b.) 4 (6,6)</td> <td>4,39 (1,50–12,79) 0,007</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht</p> <p>In der MTX-Teilpopulation traten insgesamt drei immunvermittelte SUE auf – alle im Pembrolizumab-Arm. Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kamen nicht vor. In der TPS-Teilpopulation traten fünf immunvermittelte SUE im Pembrolizumab-Arm und zwei im SOC-Arm auf. Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei einem Patienten im Pembrolizumab-Arm und bei zwei im SOC-Arm auf. Der Unterschied war in beiden Endpunkten statistisch nicht signifikant.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass die Anzahl der Patienten in der MTX-Teilpopulation zu klein ist, um das Sicherheitsprofil von</p>	Teilpopulation	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert	MTX-Teilpopulation	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) 0,094	TPS-Teilpopulation	64	35,4 (21,1–n. b.) 22 (34,4)	65	n. e. (n. b.–n. b.) 4 (6,6)	4,39 (1,50–12,79) 0,007	
Teilpopulation	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC																				
	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis (%)	Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert																				
MTX-Teilpopulation	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) 0,094																				
TPS-Teilpopulation	64	35,4 (21,1–n. b.) 22 (34,4)	65	n. e. (n. b.–n. b.) 4 (6,6)	4,39 (1,50–12,79) 0,007																				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="161 453 277 560">IQWiG Dossier- bewertung S. 95–96</p> <p data-bbox="161 1283 277 1362">IQWiG Dossier- bewertung</p>	<p data-bbox="315 397 1209 628">Pembrolizumab in dieser Indikation abschließend zu beurteilen. Zwar zeigen sich in der TPS-Teilpopulation für einige UE auf Ebene der Systemorganklasse, wie z. B. für endokrine Erkrankungen oder allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, große Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, ihre klinische Relevanz ist aber anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilbar.</p> <p data-bbox="315 647 1209 743">Der statistisch signifikante Unterschied im Endpunkt immunvermittelte UE <i>zuungunsten</i> von Pembrolizumab begründet aus Sicht der AkdÄ einen höheren Schaden.</p> <p data-bbox="315 762 1209 1273">Immunvermittelte UE sind ein besonders relevanter Endpunkt für die Beurteilung der Sicherheit von Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab, da infolge des Wirkprinzips (Blockade der immunologischen Checkpoints) ein Spektrum von UE ausgelöst wird, das sich deutlich von anderen systemischen Therapien, wie z. B. zytotoxischer Chemotherapie, unterscheidet. Immunvermittelte UE können schwer bzw. schwerwiegend sein und mit Beeinträchtigung der Organfunktionen und der Lebensqualität einhergehen sowie behandlungsbedingte Todesfälle zur Folge haben (19-21). Dies ist besonders relevant im Kontext einer aktuellen Publikation zu Auswertungen von Krankenversicherungsdaten in den USA, die darauf hindeuten, dass die Häufigkeit einiger immunvermittelter UE unter der Anwendung von Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab deutlich höher sein könnte als in den für die Zulassung durch die FDA relevanten (pivotalen) klinischen Studien (22).</p> <p data-bbox="315 1292 1209 1380">Für alle Schadensendpunkte unterscheiden sich die Beobachtungszeiträume deutlich zwischen den Studienarmen oder sind z. T. für die relevanten Teilpopulationen vom pU nicht berichtet worden. Des</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 47–48, S. 89	<p>Weiteren geht das IQWiG von einer potenziellen informativen Zensierung in den relevanten Schadensendpunkten wie u. a. immunvermittelte UE aus.</p> <p>Damit liegt für den Endpunkt immunvermittelte UE aus Sicht der AkdÄ ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass die AkdÄ die Wahrscheinlichkeit als einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden einstuft, dessen Ausmaß anhand der vorgelegten Daten nicht quantifizierbar ist.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Anhand der zulassungskonformen MTX-Teilpopulation kann der Zusatznutzen nicht nachgewiesen werden. Dies ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, da diese Teilpopulation weniger als 10 % der Studienpopulation der KEYNOTE-040-Studie darstellt und der isolierte Vergleich von Pembrolizumab mit MTX in der Studie KEYNOTE 040 nicht vorgesehen war. Die sehr kleine Fallzahl der MTX-Teilpopulation führt zu einer großen Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse.</p> <p>Bei strikter Einhaltung der formalen Vorgaben für die Bewertung – Berücksichtigung der Zulassung der ZVT – wäre der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei HNSCC als nicht nachgewiesen anzusehen. Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass allein die formale Vorgabe selbst – Zulassungsstatus der möglichen Therapieoptionen – aus klinischer Sicht inhaltlich nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Das IQWiG behilft sich damit, dass es unterstützend die Ergebnisse der TPS-Teilpopulation bei der Bewertung – rein qualitativ, ohne formale statistische Analysen – heranzieht. Das Vorgehen ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, da einerseits die Ergebnisse der MTX-Teilpopulation und der TPS-Teilpopulation in allen wesentlichen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 23–24	<p>patientenrelevanten Kriterien gut miteinander vereinbar sind und andererseits die Beschränkung auf allein MTX als bewertungsrelevante ZVT nur aus formalen Gründen (Zulassungsstatus) erfolgt und inhaltlich durch die unzureichende Datenlage nicht begründet werden kann.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich dem Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung grundsätzlich an. Unter Einbeziehung der TPS-Teilpopulation – als für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation – besteht für den Endpunkt OS aufgrund potenziell ergebnisgesteuerter Berichterstattung ein hohes Verzerrungspotenzial. Damit liegt ein Anhaltspunkt und kein Hinweis – wie vom pU beansprucht – für einen Zusatznutzen vor.</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens wird vom IQWiG als nicht quantifizierbar eingestuft, vom pU als erheblich. Aus Sicht der AkdÄ müsste die TPS-Teilpopulation, die im Vergleich zur MTX-Teilpopulation etwa viermal größer ist, konsequenterweise bei der Bewertung nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ berücksichtigt werden. Ausgehend von den Ergebnissen für den Endpunkt OS in der TPS-Teilpopulation mit einer Hazard Ratio von 0,53 (95 % Konfidenzintervall 0,35–0,81) würde dann anhand der IQWiG-Klassifikation ein erheblicher Zusatznutzen vorliegen.</p> <p>Die Berücksichtigung des statistisch signifikanten Unterschieds für den Endpunkt immunvermittelte UE <i>zuungunsten</i> von Pembrolizumab zwischen den Behandlungsarmen in der TPS-Teilpopulation begründet aus Sicht der AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Für die abschließende Beurteilung des Sicherheitsprofils von Pembrolizumab in der zu bewertenden Indikation liegen nicht ausreichend Daten vor.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Damit besteht aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Diese Bewertung gilt aber nur für Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie, für die eine erneute (ggf. modifizierte) Platin-basierte Therapie keine Option mehr darstellt. Ob Patienten, die für eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommen, von der Behandlung mit Pembrolizumab profitieren, ist anhand der vorgelegten Daten der KEYNOTE-040-Studie nicht zu beurteilen.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Pembrolizumab in der Indikation rezidierte oder metastasierte PD-L1-positive (TPS \geq 50 %) HNSCC und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Patienten, <i>für die eine erneute (ggf. modifizierte) Platin-basierte Therapie keine Option mehr darstellt</i>, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Essentials-for-Clinicians/Head-Neck-Cancers/Chapter-1-Epidemiology-Risk-factors-and-Pathogenesis-of-Squamous-Cell-Tumours>. Letzter Zugriff: 24. Januar 2019.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2013/2014 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid_2017/krebs in deutschland 2017.pdf? blob=publication File](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile) (Letzter Zugriff: 24. Januar 2019). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
3. Pai SI, Zandberg DP, Strome SE: The role of antagonists of the PD-1:PD-L1/PD-L2 axis in head and neck cancer treatment. *Oral Oncol* 2016; 61: 152-158.
4. Ran X, Yang K: Inhibitors of the PD-1/PD-L1 axis for the treatment of head and neck cancer: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2007-2014.
5. Yang B, Liu T, Qu Y et al.: Progresses and perspectives of Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy in head and neck cancers. *Front Oncol* 2018; 8: 563.
6. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2018.
7. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2018.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mundhöhlenkarzinoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OLI_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 24. Januar 2019). AWMF-Register-Nummer: 007-100OL. Langversion 2.0, Stand: Dezember 2012.
9. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L et al.: Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v184-186.
10. Mehanna H, Kong A, Ahmed SK: Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130: S181-S190.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - head and neck cancers: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 24. Januar 2019). Version 2.2018, Stand: 20. Juni 2018.
12. Paleri V, Urbano TG, Mehanna H et al.: Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130: S161-S169.
13. Merck KGaA: Fachinformation "Erbix® 5 mg/ml Infusionslösung". Stand: Oktober 2018.

14. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: März 2018.
15. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C et al.: Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 393: 156-167.
16. European Medicines Agency (EMA): Keytruda® - Pembroluzimab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0042, EMA/543713/2018. London, 26. Juli 2018.
17. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C et al.: Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study (Supplement). *Lancet* 2019; 393: 156-167.
18. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use: ICH Harmonised Tripartite Guideline – Clinical safety management: Definitions and standards for expedited reporting E2A: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiVp8et8pXgAhXCbFAKHdHXDecQFjAAegQIChAC&url=https%3A%2F%2Fwww.ich.org%2Ffileadmin%2FPublic_Web_Site%2FICH_Products%2FGuidelines%2FEfficacy%2FE2A%2FStep4%2FE2A_Guideline.pdf&usq=AOvVaw2DMmgrBde7uRjAVyKiWbv7 (letzter Zugriff: 24. Januar 2019). Current Step 4 version, Stand: 27. Oktober 1994.
19. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-Related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-168.
20. Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al.: Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1721-1728.
21. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al.: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714-1768.
22. Cathcart-Rake E, Sangaralingham L: Immunotherapy-related toxicities: More common than originally reported? *Journal of Clinical Oncology* 2018; 34_suppl: 184-184.