



Deutsche Gesellschaft für  
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,  
Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Bonn

DGHNO-Geschäftsstelle  
Friedrich-Wilhelm-Str. 2  
53113 Berlin  
Tel. 0228 923 922-0  
Fax 0228 923 922-10  
[info@hno.org](mailto:info@hno.org)



DKMKG-Geschäftsstelle  
Schoppastraße 4  
65719 Hofheim  
Tel. 06192 / 206303  
Fax 06192 / 206304  
[info@dgmkg.de](mailto:info@dgmkg.de)  
[www.dgmkg.de](http://www.dgmkg.de)



Hauptstadtbüro der DGHO  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin  
Tel. 030.27 87 60 89 0  
Fax 030 27 87 60 89 18  
[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

---

## Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

23. März 2020

### Gemeinsame Stellungnahme von DGHO, DGHNO und DGMKG zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neues Anwendungsgebiet, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs)

veröffentlicht am 2. März 2020

Vorgangsnummer 2019-12-01-D-508

IQWiG Bericht Nr. 889

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs ist eine weitere frühe Nutzenbewertung zur systemischen Therapie in dieser onkologischen Indikation, jetzt für die Erstlinientherapie. Pembrolizumab ist zugelassen zur Therapie von Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiviertem, nicht resezierbarem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1\%$ ) in Kombination mit einer Platin- und 5-FU-haltigen Chemotherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
ZVT  Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU <u>oder</u> Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU* <u>oder</u> Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktion mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie* * bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	erheblich	Hinweis*	beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Prognose von Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs ist schlecht.
- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht nicht dem aktuellen Stand. Standard der Erstlinientherapie für Patienten in gutem Allgemeinzustand in der nicht-kurativen Behandlungssituation, d. h. nach ausgeschöpfter Primärtherapie mit Chirurgie und/oder Radiochemotherapie, primär oder adjuvant, ist die Systemtherapie mit der Kombination von Chemotherapie (Carbo-/Cisplatin + 5-Fluorouracil) mit Cetuximab.
- Grundlage der Nutzenbewertung ist KEYNOTE 048, eine dreiarmlige, internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie, in der Chemotherapie + Pembrolizumab versus Chemotherapie + Cetuximab getestet wurde. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie entspricht dem Standard der Versorgung in Deutschland.
- Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie führt bei der Zulassungspopulation von Patienten mit PD-L1-Expression CPS  $\geq 1$  gegenüber einer Therapie mit Cetuximab + Chemotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer nachhaltigen Erhöhung der Überlebensrate nach 2-3 Jahren. Die Remissionsrate wird nicht gesteigert, das progressionsfreie Überleben nicht verlängert.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in beiden Studienarmen etwa gleich hoch.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie sind der neue Standard bei Patienten mit PD-L1-positivem, lokal rezidivierenden, nicht resezierbarem bzw. metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich.

## 2. Einleitung

Unter dem Begriff „Kopf-Hals-Tumore“ wird eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Malignome im Bereich des Kopfes (unter Ausschluss des Gehirns) und des Halses zusammengefasst. Dazu gehören Krebserkrankungen von Lippen, Mundboden, Mundhöhle, Zahnfleisch, Zunge, Gaumen, Speicheldrüsen, Rachen, Nasenhöhle und Nasennebenhöhle, Kehlkopf sowie Mittelohr. Über 90% der Malignome sind Plattenepithelkarzinome, etwa 5% Adenokarzinome. Weitere histologische Diagnosen sind Lymphome, Sarkome u. a.

Bösartige Tumore des Kopf-Hals-Bereichs sind häufig und stehen weltweit an 6. Stelle in der Krebshäufigkeit. In Deutschland erkranken im Jahr etwa 14.000- 15.000 Patienten [1]. Männer sind häufiger betroffen. Ihr mittleres Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren, für Frauen bei 66 Jahren. Die Erkrankungs- und Sterberaten für Krebserkrankungen von Mundhöhle und Rachen haben sich seit dem Jahr 2000 nicht wesentlich verändert. Die Sterblichkeit ist bei Männern leicht rückläufig, während bei den Frauen die Inzidenz geringfügig ansteigt. Hauptrisikofaktoren sind Rauchen und Alkoholabusus, ein weiterer Risikofaktor ist die Infektion mit dem Human Papillomvirus (HPV), identifizierbar durch Nachweis einer p16-Expression im Tumorgewebe.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Bei den meisten Patienten wird der Primärtumor operativ entfernt, und stadienabhängig eine adjuvante Strahlentherapie mit/ohne additive Chemotherapie nachgeschaltet. Alternativ bzw. bei nicht sinnvoller Resektabilität und ergänzend steht die primäre Radiatio bzw. Radiochemotherapie als lokale Therapiemaßnahme zur Verfügung [2]. Die medikamentöse Tumorthherapie ist bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen ergänzend in der Primärtherapie und ausschließlich in der Erst- und Zweitlinie indiziert.

## 3. Stand des Wissens

Trotz optimaler Primärtherapie erleiden viele Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ein Rezidiv oder werden primär im metastasierten Stadium diagnostiziert. Die Prognose dieser Patienten ist insgesamt schlecht, soweit ein kuratives Konzept, wie erneute R0-Resektion oder eine bislang nicht erfolgte Radiochemotherapie nicht mehr möglich sind. Noch bis vor 10 Jahren lagen die mediane Überlebenszeit bei etwa 6 Monaten und die 1-Jahres-Überlebensrate bei etwa 20%.

Basis der medikamentösen Erstlinientherapie sind Platinderivate. Im Jahr 2008 wurde in der EXTREME-Studie der Vorteil einer Kombinationstherapie aus einem Platinderivat (Cis- oder Carboplatin), 5-Fluorouracil und dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab gezeigt und erstmals international (ASCO, ESMO Empfehlungen) zum Standard mit Level I Evidenz in der Erstlinientherapie für rekurrende/metastasierende Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs empfohlen. Die Dreifachkombination führte gegenüber Chemotherapie zu einer Erhöhung der Remissionsrate sowie zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Der Median der Überlebenszeit verlängert sich von 7,4 auf 10,1 Monate [3]. Diese Kombinationstherapie ist mit einer hohen Nebenwirkungsrate assoziiert und wird nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand empfohlen [4]. Alternativen bzw. weitere Konzepte bei ausbleibendem Ansprechen bzw. erneuter Progression nach EXTREME-Therapie bei Patienten mit lokal rekurrenden oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom sind neben einer nur im Einzelfall zu prüfenden Nachbestrahlung mit individueller Dosissteigerung die überwiegend durchgeführten medikamentösen, nicht standardisierte Zweitlinienkonzepte unter Verwendung von Taxanen, Cetuximab, Methotrexat.

Eine neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich ist die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Nivolumab ist zugelassen für Patienten mit Progress während oder nach einer Platin-basierter Chemotherapie [5]. Pembrolizumab ist zugelassen als Monotherapie in der Zweitlinientherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50%) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach Platin-basierter Chemotherapie [6].

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Pembrolizumab blockiert die PD-1/PD-L1 vermittelte Inhibition aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Klinische Studien zeigen Wirksamkeit bei vielen Tumorentitäten. Mögliche Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Anti-PD-1-Antikörpern sind die Expression von PD-L1 und die Anzahl genetischer Aberrationen mit Bildung von immunogenen Neoantigenen.

Daten von Studien in der Erstlinientherapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

**Tabelle 2: Randomisierte Studien zur systemischen Erstlinientherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs**

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
Vermorken, 2008 [4]	rezidiviert oder metastasiert, keine kurative lokale Therapie möglich	Platin + 5-FU	Platin + 5-FU + Cetuximab	442	20 vs 36	3,3 vs 5,6 0,54 p < 0,001	7,4 vs 10,1 0,80 p = 0,04
Burtness, 2019 [7], EPAR, Dossier	rezidiviert oder metastasiert, keine kurative lokale Therapie möglich alle	Platin + 5-FU + Cetuximab	Platin + 5-FU + Pembrolizumab	559	36 vs 36	5,1 vs 4,9 0,93 p = 0,21	10,7 vs 13,0 0,72 p = 0,00025
			Pembrolizumab	601	36 vs 17	5,2 vs 2,3 1,29 p = 0,99	10,7 vs 11,5 0,83 p = 0,019
	CPS $\geq$ 1	Platin + 5-FU + Cetuximab	Platin + 5-FU + Pembrolizumab	477	36,4 vs 35,7	5,0 vs 5,1 0,84 p = 0,036	10,4 vs 13,6 0,65 p < 0,001
			Pembrolizumab	512	34,9 vs 19,1	5,0 vs 3,2 1,13 p=0,89	10,3 vs 12,3 0,74 p = 0,0013
CPS $\geq$ 20	Platin + 5-FU + Cetuximab	Platin + 5-FU + Pembrolizumab	236	42,9 vs 38,2	5,3 vs 5,8 0,76 p = 0,029	11,0 vs 14,7 0,60 p = 0,0004	
		Pembrolizumab	255	36,3 vs 23,3	5,3 vs 3,4	10,7 vs 14,8	

						0,99	0,58
						p = 0,46	p = 0,0001

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Kontrolle; <sup>8</sup> n.s. – nicht signifikant;

Aufgrund dieser Studiendaten wurde Pembrolizumab von der EMA im November 2019 für die Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und einer PD-L1-Expression mit einem CPS  $\geq 1\%$  zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Vom G-BA wurde eine Kombination aus einem Platinderivat + 5-Fluorouracil + Cetuximab als ZVT festgelegt, entsprechend dem Ergebnis der EXTREME-Studie und den Leitlinienempfehlungen [2, 3]. Zusätzlich wurden Formen der Strahlentherapie als ZVT festgelegt. Dies entspricht nicht dem aktuellen Stand des Wissens, da weder die Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU, noch die Applikation von Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktion mit anschließender Strahlentherapie / Radiochemotherapie als Standard für die Erstlinientherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs beschrieben wird.

EXTREME entspricht auch dem Standard in Deutschland. Die Kombination von Cis- oder Carboplatin mit 5-FU und Cetuximab entspricht dem Standard in Deutschland in der Erstlinientherapie. Die dort verwendeten Zytostatika sind weiterhin aktuell, auch die Kriterien zur Auswahl von Carbo- oder Cisplatin sind unverändert.

##### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 048, eine dreiarmlige, multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie zum Vergleich von Chemotherapie + Pembrolizumab versus Pembrolizumab Monotherapie versus Chemotherapie + Cetuximab.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung. Die Zulassung und damit auch das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers beschränken sich auf die Subgruppe der PD-L1 positiven Patienten mit einem CPS  $\geq 1$ . Die publizierten Daten der Zulassungsstudie gehen über diese Daten hinaus.

Die Auswertung zu den Studienendpunkten erfolgte in einer „First“ und einer „Second Interim Analysis“. Letztere war in vielen Punkten auch die finale Analyse. Durch die verschiedenen Analysezeitpunkte weichen die Daten in Dossier und Publikation etwas voneinander ab, beeinflussen aber nicht die Gesamtbewertung.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit rekurrendem/metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und zeigt am deutlichsten den ungedeckten medizinischen Bedarf. Die mediane Gesamtüberlebenszeit bei vorhandener PD-L1-Expression (CPS $\geq$ 1) war mit **13,6** Monaten unter Chemotherapie + Pembrolizumab versus **10,4** Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert (Hazard Ratio 0,65). Auch in der Gesamtstudienpopulation war die Überlebenszeit signifikant verlängert (HR 0,72).

In der Gruppe der Patienten mit sehr hoher PD-L1-Expression (CPS  $\geq$ 20) ist der Unterschied deutlicher mit **14,7** Monaten im Pembrolizumab-Chemotherapie-Arm versus **11** Monaten im Chemotherapie-Cetuximab-Arm (HR 0,60).

Der Unterschied ist bemerkenswert, weil im Kontrollarm ein deutlich höherer Anteil von Patienten eine Zweitlinientherapie mit einem Immuncheckpoint bekam, **25** versus **6**%. Damit wird der Einfluss von Pembrolizumab auf die Überlebenszeit in der Erstlinientherapie möglicherweise noch unterschätzt.

Der Effekt von Pembrolizumab ist nachhaltig. Die Kaplan-Meier-Analyse deutet ein Plateau im Bereich von etwa 25% nach 3 Jahren an.

#### **4. 3. 2. Morbidität**

##### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate**

Das progressionsfreie Überleben wurde durch Pembrolizumab in der Gesamtstudie nicht signifikant verlängert.

Auch die Remissionsrate ist im Pembrolizumab-Arm nicht höher als im Cetuximab-Arm.

##### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Krankheitsbezogene Symptome wurden mittels des allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. In keiner Symptomskala zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

##### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 traten in der Gesamtstudie in beiden Studienarmen gleich häufig auf (**85%** versus **84%**). Allerdings trat eine Reihe von relevanten Nebenwirkungen häufiger im Pembrolizumab- als im Vergleichsarm auf. Diese waren hämatologisch (**52%** versus **47%**), gastrointestinal (**25%** versus **19%**), allgemein (u. a. Fatigue) (**22%** versus **14%**), Infektionen (**23%** versus **18%**) und respiratorisch (**13%** versus **7%**). Häufiger im Cetuximab-Arm traten schwere kutane Nebenwirkungen auf (**3%** versus **10%**). Im Pembrolizumab-Arm traten die subklassenspezifischen, immunvermittelten Nebenwirkungen auf.

In der Zulassungspopulation war die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Pembrolizumab deutlich höher als im Kontrollarm (**34,6** versus **27,3%**), aber nicht statistisch signifikant.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Vorteil im Gesamtüberleben kommt der Methodik des IQWiG entgegen. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen wird ein Unterschied zugunsten von Pembrolizumab konstatiert. Das ist ungewöhnlich für einen Immuncheckpoint-Inhibitor und

möglicherweise eher der Klassifikation von Nebenwirkungen als einem realen Vorteil zuzuschreiben. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt.

## 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8, 9].

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie 4

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs im Therapieversagen während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie ist schlecht. Hier besteht ein großer, ungedeckter, medizinischer Bedarf.

Der bisherige Standard in der Erstlinientherapie einer Kombination von Chemotherapie + Cetuximab (EXTREME-Protokoll) ist effektiv, aber auch mit erheblicher Toxizität belastet. Für Patienten ist besonders die Cetuximab-assoziierte, kutane und mukosale Toxizität belastend.

Die Ergebnisse von KEYNOTE 048 zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und 5-Fluorouracil-haltigen Chemotherapie sind eindeutig und passen in das Wirksamkeitsspektrum der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Pembrolizumab führt zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, nicht zur Erhöhung der Remissionsrate und nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

In der klinischen Situation können wir jetzt wählen zwischen einer Pembrolizumab Monotherapie und Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Entscheidungskriterien sind:

- Für die Monotherapie spricht die bessere Verträglichkeit.
- Für die Kombinationstherapie spricht die höhere Remissionsrate (mit rascher Linderung von Symptomen) und das längere progressionsfreie Überleben.

Bei den substanzklassenspezifischen Nebenwirkungen des Immuncheckpoint-Inhibitors ist besonders auf die erforderliche Qualifikation der behandelnden Ärzte in der frühzeitigen Erkennung und der gezielten Therapie der immunvermittelten Nebenwirkungen hinzuweisen.

## 7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms., AWMF 2012. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007\\_100OLI\\_S3\\_Mundhoehlenkarzinom\\_122012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007_100OLI_S3_Mundhoehlenkarzinom_122012-verlaengert.pdf)
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 1. 2020 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/headandneck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/headandneck.pdf) (accessed March 15, 2020).

4. Burtness B, Harrington KJ, Greil R et al.: Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy Versus Cetuximab With Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (KEYNOTE-048): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. Lancet 394:1915-1928, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7)
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al.: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 359:1116-1127, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa1602252](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252)
6. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J et al.: Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 375:1856-1867, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa0802656](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656)
7. 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 393:156-167, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31999-8)
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Thomas Deitmer (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, Bonn), Prof. Dr. Andreas Dietz (Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Leipzig), Prof. Dr. Michael Ehrenfeld (Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, München), Prof. Dr. Dr. Max Heiland (Charité Universitätsmedizin, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Berlin), Prof. Dr. Dr. Jürgen Hoffmann (Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Heidelberg), Prof. Dr. Ulrich Keilholz, (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin), PD Dr. Konrad Klinghammer (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin), und Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

**Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit  
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand

**Für die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie**



Prof. Dr. med. Andreas Dietz

Prof. Dr. med. Andreas Dietz  
Stellvertretender Präsident

**Für die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie**



Prof. Dr. Dr. Max Heiland  
Mitglied des Vorstands