

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne Cisplatin und dann als Monotherapie gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.11.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS $\geq$ 1]).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren		
1	mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil; neoadjuvante und adjuvante Therapie ^b	ein Therapieschema bestehend aus ▪ einer Operation (Tumoresektion) ▪ gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von^{c, d}: ▫ adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und ▫ adjuvanter Radiotherapie
2	mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie ^b	ein Therapieschema bestehend aus ▪ einer Operation (Tumoresektion) ▪ gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie mit: ▫ Mitomycin + 5-FU^e oder ▫ Carboplatin + 5-FU^e oder ▫ Docetaxel^e
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass vom Begriff der lokal fortgeschrittenen Erkrankung Tumore in den Stadien III–IVA umfasst sind. c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils getroffen. d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). e. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind für Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativen Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung die Wirkstoffe Carboplatin, Cetuximab und Bleomycin zugelassen. Gemäß G-BA werden diese in der Leitlinie nicht oder in abweichender Kombination empfohlen. Die Leitlinie spreche stattdessen eine Empfehlung für Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel aus. Somit geht der G-BA davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativen Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, die zulassungsüberschreitende Anwendung von Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV). 5-FU: 5-Fluorouracil; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Der pU folgt für Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil) der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist) bearbeitet der pU nicht. 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung für Fragestellung 1 wird die Studie KEYNOTE 689 eingeschlossen. Die Studie KEYNOTE 689 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab als neoadjuvante Therapie sowie postoperativ adjuvant in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber postoperativer adjuvanter Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem, neu diagnostiziertem resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Dabei musste entweder

- ein p16-positives Oropharyngealkarzinom im Stadium III oder
- ein p16-negatives Oropharyngealkarzinom in den Stadien III oder IVA oder
- ein Plattenepithelkarzinom des Larynx, Hypopharynx oder der Mundhöhle in den Stadien III oder IVA

vorliegen.

Für die Nutzenbewertung relevant ist die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten, die PD-L1-exprimierende Tumoren mit CPS ≥ 1 aufweisen (N = 347 vs. N = 335).

In der Studie KEYNOTE 689 erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm nach der Randomisierung zunächst eine neoadjuvante Therapie mit 2 Zyklen Pembrolizumab. Danach erfolgte die Operation. Diese sollte 6 Wochen (± 10 Tage) nach der Randomisierung erfolgen. Im Vergleichsarm sollten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 4 Wochen nach der Randomisierung operiert werden.

Nach der Operation erfolgte eine pathologische Kategorisierung des postoperativen Rezidivrisikos als hoch oder niedrig. Diese Kategorisierung basierte auf einer Beurteilung der chirurgisch resezierten Proben des Primärtumors und der Halslymphknoten. Ein hohes postoperatives Rezidivrisiko ist definiert, als extranodale Ausdehnung und / oder positive Resektionsränder ($< 1\text{mm}$); ansonsten wurde ein niedriges postoperatives Rezidivrisiko

festgestellt. Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativen Rezidivrisiko erhielten adjuvant eine Radiotherapie in Kombination mit Cisplatin und im Interventionsarm zusätzlich Pembrolizumab für maximal 15 Zyklen. Patientinnen und Patienten mit niedrigem postoperativen Rezidivrisiko erhielten adjuvant eine Radiotherapie und im Interventionsarm zusätzlich Pembrolizumab für maximal 15 Zyklen. In beiden Studienarmen sollten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 6 Wochen nach der Operation die adjuvante Therapie beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 689 ist das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben sowie weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Bei der Studie KEYNOTE 689 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Ergebnisse des Datenschnitts vom 25.07.2024 basierend auf der präspezifizierten 1. Interimsanalyse nach etwa 207 Ereignissen für den Endpunkt EFS bei Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 10 exprimieren, relevant.

Umsetzung der individualisierten Therapie in der adjuvanten Therapiephase – Definition eines hohen postoperativen Rezidivrisikos in der Studie KEYNOTE 689 weicht von Leitlinienempfehlungen ab

Gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, soll die Therapieentscheidung zwischen adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie individualisiert erfolgen. Die Entscheidung über eine adjuvante Therapie mit Cisplatin zusätzlich zur Radiotherapie nach Tumorresektion richtet sich dabei insbesondere nach dem postoperativen Rezidivrisiko.

In der Studie KEYNOTE 689 erfolgte die Entscheidung über eine adjuvante Therapie mit Cisplatin zusätzlich zur adjuvanten Radiotherapie anhand des postoperativen Risikos und somit entsprechend der Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein hohes postoperatives Risiko ist dabei definiert als positive Resektionsränder (< 1 mm im primären Resektat) oder extranodale Ausdehnung des Plattenepithelkarzinoms über die Lymphknotenkapsel hinaus. Diese Definition weicht von den geltenden Leitlinienempfehlungen ab. Die S3-Leitlinien Mundhöhlenkarzinom und Oro- und Hypopharynxkarzinom empfehlen neben der extranodalen Ausdehnung bereits bei einem Resektionsrand < 5 mm im primären Resektat eine adjuvante Cisplatin-Gabe.

Diese Abweichung hat Auswirkungen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 689, die adjuvant mit Cisplatin behandelt werden. Es ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 689 nicht entsprechend der Leitlinienempfehlungen behandelt und demnach potenziell untertherapiert wurde. Dies

betrifft insbesondere den Vergleichsarm, da diese Patientinnen und Patienten außer Radiotherapie keine weitere Studienmedikation erhielten. Dieser Aspekt schränkt die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ein und wird bei der Bewertung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die KEYNOTE 689 Studie als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden kann. Auch für die Ergebnisse der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Zwischen den Studienarmen liegt ein großer Unterschied (> 5 Prozentpunkte) vor hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Nachbeobachtungsdauern vor. Zudem kann teilweise eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Für die Ergebnisse im Endpunkt Abbruch wegen UEs begründet sich das hohe Verzerrungspotenzial zudem durch die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 689 bleibt unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Dies ist darin begründet, dass in der Studie die Definition für ein hohes postoperatives Rezidivrisiko von den in Deutschland gültigen Leitlinienempfehlungen abweicht. Auf Basis der Studie KEYNOTE 689 können daher – unabhängig vom Verzerrungspotenzial – für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Pembrolizumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab (neoadjuvant) + Pembrolizumab und Radiotherapie mit oder ohne ($\pm$) Cisplatin (adjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab (neoadjuvant) + Pembrolizumab und Radiotherapie ± Cisplatin (adjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35)

Für die Endpunkte zur Symptomatik erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab (neoadjuvant) + Pembrolizumab und Radiotherapie ± Cisplatin (adjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab (neoadjuvant) + Pembrolizumab und Strahlentherapie ± Cisplatin (adjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab (neoadjuvant) + Pembrolizumab und Radiotherapie ± Cisplatin (adjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ist auffällig, dass die Kaplan-Meier-Kurven einen sich kreuzenden Verlauf aufweisen. Damit ist die Annahme proportionaler Hazards nicht erfüllt und das Hazard Ratio nicht interpretierbar. Allerdings zeigen sich bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen (längere Beobachtung im Interventionsarm) deutlich mehr Ereignisse im Interventionsarm als im Vergleichsarm (49,6 %

vs. 37,3 %). Somit kann ein möglicher Nachteil von Pembrolizumab nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab (neoadjuvant) + Pembrolizumab und Radiotherapie ± Cisplatin (adjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt. Die weiter oben beschriebenen Unsicherheiten bezüglich eines möglichen Nachteils werden in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Pembrolizumab. Bei zwischen den Studienarmen annähernd gleichen Ereignisraten (76,2 % vs. 74,7 %) ist dieser Effekt ausschließlich auf das frühere Auftreten der Ereignisse im Vergleichsarm zurückzuführen. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zeigt einen fast parallelen, lediglich zeitlich versetzten Verlauf. Der beobachtete Effekt im Hazard Ratio ist somit lediglich durch das spätere Auftreten von UEs bedingt und rechtfertigt in dieser Datensituation keinen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab (neoadjuvant) + Pembrolizumab und Radiotherapie ± Cisplatin (adjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ist auffällig, dass die Kaplan-Meier-Kurven einen sich kreuzenden Verlauf aufweisen. Damit ist die Annahme proportionaler Hazards nicht erfüllt und das Hazard Ratio nicht interpretierbar. Allerdings zeigen sich bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen (längere Beobachtung im Interventionsarm) deutlich mehr Ereignisse im Interventionsarm als im Vergleichsarm (24,6 % vs. 15,0 %). Somit kann ein möglicher Nachteil von Pembrolizumab nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab (neoadjuvant) + Pembrolizumab und Radiotherapie ± Cisplatin (adjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht

belegt. Die weiter oben beschriebenen Unsicherheiten bezüglich eines möglichen Nachteils werden in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt.

Immunvermittelte SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich für das relative Risiko jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Nachteil von Pembrolizumab. Aufgrund des sehr deutlichen Effekts wird in der vorliegenden Datensituation trotz der zwischen den Studienarmen ungleichen Beobachtungsdauer das relative Risiko als interpretierbar eingeschätzt und entsprechend zur Ausmaßbestimmung herangezogen.

Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab (neoadjuvant) + Pembrolizumab und Radiotherapie ± Cisplatin (adjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Pembrolizumab (neoadjuvant) + Pembrolizumab und Radiotherapie ± Cisplatin (adjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich.

Demgegenüber stehen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit erheblichem Ausmaß bei den immunvermittelten UEs. Nachteile in weiteren Endpunkten zu SUEs und Abbruch wegen UEs können zudem nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Insgesamt stellen diese Aspekte jedoch den positiven Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht vollständig infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab (neoadjuvant) und anschließend Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, legt der pU keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusammenfassung

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren			
1	mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil; neoadjuvante und adjuvante Therapie ^b	ein Therapieschema bestehend aus ▪ einer Operation (Tumorresektion) ▪ gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von^{c, d}: ▫ adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und ▫ adjuvanter Radiotherapie	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^e
2	mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie ^b	ein Therapieschema bestehend aus ▪ einer Operation (Tumorresektion) ▪ gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie mit: ▫ Mitomycin + 5-FU^f oder ▫ Carboplatin + 5-FU^f oder ▫ Docetaxel^f	Zusatznutzen nicht belegt ^g
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass vom Begriff der lokal fortgeschrittenen Erkrankung Tumore in den Stadien III–IVA umfasst sind. c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils getroffen. d. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). e. In die Studie KEYNOTE 689 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt daher unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. f. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind für Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativen Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, zur adjuvanten Behandlung die Wirkstoffe Carboplatin, Cetuximab und Bleomycin zugelassen. Gemäß G-BA werden diese in der Leitlinie nicht oder in abweichender Kombination empfohlen. Die Leitlinie spreche stattdessen eine Empfehlung für Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel aus. Somit geht der G-BA davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativen Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, die zulassungsüberschreitende Anwendung von Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV). g. Für Patientinnen und Patienten, die ein hohes postoperatives Risikoprofil aufweisen, für die jedoch eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, liegen keine Daten aus randomisierten Studien vor. 5-FU: 5-Fluorouracil; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

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