

Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals- Region, neoadjuvant und adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-148

Version: 1.0

Stand: 26.02.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2199

DOI: 10.60584/A25-148

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.11.2025

Interne Projektnummer

A25-148

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-148>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, neoadjuvant und adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-148>.

Schlagwörter

Pembrolizumab, Karzinom – Plattenepithel-, Kopf- und Halstumoren, Nutzenbewertung, NCT03765918

Keywords

Pembrolizumab, Carcinoma – Squamous Cell, Head and Neck Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03765918

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Leo Padva
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Moritz Felsch
- Katharina Frangen
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Prateek Mishra
- Ulrike Seay
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) angezeigt.

1.2 Verlauf des Projekts

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 Radiotherapie 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.18
I 3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil	I.21
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.21
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.22
I 3.1.2 Studiencharakteristika	I.22
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.41
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.41
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.47
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.48
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.53
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.53
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.53
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.55
I 4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist	I.57
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.57
I 4.2 Ergebnisse	I.57
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.57
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.58
I 6 Literatur.....	I.60
I Anhang A Suchstrategien.....	I.62
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie KEYNOTE 689.....	I.63
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.63
I Anhang B.2 Nebenwirkungen	I.64

I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.67
I Anhang D	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.76

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.9
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.19
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.22
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.23
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.25
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.32
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.33
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.35
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.37
Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.40
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.42

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.47
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.49
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.54
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin im Vergleich zu Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.55
Tabelle 18: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.58
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.67
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.72
Tabelle 21: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.73
Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	I.74

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie KEYNOTE 689	I.28
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 689	I.63
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs in der Studie KEYNOTE 689	I.64
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie KEYNOTE 689	I.65
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie KEYNOTE 689	I.66

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)
BICR	Blinded Independent Central Review
cLDA	constrained Longitudinal Data Analysis
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EFS	ereignisfreies Überleben
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
H&N35	Head and Neck-35 Module
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PD-L1	Programmed Cell-Death-Ligand 1
PRO	patientenberichtete Endpunkte
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumor Proportion Score
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 (±) 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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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		

Für die Fragestellungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil.
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist.

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, da er diese Patientinnen und Patienten nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sieht. Er begründet dies damit, dass das zugelassene Anwendungsgebiet explizit voraussetze, dass Cisplatin für die Patientinnen und Patienten eine geeignete Therapie darstellt. Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Pembrolizumab ist gemäß Fachinformation [2] in der adjuvanten Behandlung in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie zugelassen. Die Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie gemäß Tabelle 4 durchgeführt.

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.

I 3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 25.09.2025)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 09.09.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 01.10.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 01.10.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 03.12.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
MK-3475-689 (KEYNOTE 689 ^d)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4-6]	ja [7,8]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 689 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten / eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 689	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC (Stadium III–IVA) ^b ▪ ECOG-PS ≤ 1	Interventionsarm (N = 363) ▪ neoadjuvant: Pembrolizumab ▪ Operation ▪ adjuvant: Pembrolizumab und Radiotherapie ± Cisplatin^c gefolgt von einer Monotherapie mit Pembrolizumab Vergleichsarm (N = 351) ▪ Operation ▪ adjuvant: Radiotherapie ± Cisplatin davon relevante Teilpopulation ^d : ▪ Interventionsarm (n = 347) ▪ Vergleichsarm (n = 335)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: ▪ neoadjuvant: 6 Wochen (2 Zyklen) ▪ Operation: innerhalb von 6 Wochen (± 10 Tage) nach Randomisierung^e ▪ adjuvant: ▫ Interventionsarm: bis zu 45 Wochen ▫ Vergleichsarm: bis zu 7 Wochen ▫ oder bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarzt, oder Rückzug der Einwilligung Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Ende der Studie ^f :	192 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 12/2018–laufend Datenschnitt: 25.07.2024 ^g	primär: EFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten / eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Die Stadieneinteilung erfolgte nach UICC/AJCC (8. Auflage) [9]. c. Cisplatin erhielten nur Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risiko und für die eine Cisplatin-Therapie geeignet war. In der Studie KEYNOTE 689 ist ein hohes postoperatives Rezidivrisiko definiert als positive Resektionsränder (< 1 mm) oder eine extranodale Ausdehnung des Plattenepithelkarzinoms über die Lymphknotenkapsel hinaus. d. Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit CPS ≥ 1 entsprechend zugelassenem Anwendungsgebiet e. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm können außerhalb dieses Zeitrahmens operiert werden, sofern die Verzögerung auf ein UE zurückzuführen ist. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm sollten die Operation innerhalb von 4 Wochen nach Randomisierung erhalten. f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. g. präspezifizierte Interimsanalyse nach 207 Ereignissen im primären Endpunkt EFS bei Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit CPS ≥ 10 AJCC: American Joint Committee on Cancer; CPS: Combined Positive Score; EFS: ereignisfreies Überleben; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation / vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UICC: Union for International Cancer Control; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 689	<u>neoadjuvante Therapie:</u> ▪ Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 für 2 Zyklen (jeweils 21 Tage) <u>Operation</u> <u>adjuvante Therapie:</u> Patientinnen und Patienten mit niedrigem postoperativem Rezidivrisiko^a ▪ Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 für 15 Zyklen (jeweils 21 Tage) + ▪ Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 60 Gy (30 Einzeldosen in 2 Gy pro Tag an 5 Tagen die Woche)^b oder Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Rezidivrisiko^a ▪ Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 für 15 Zyklen (jeweils 21 Tage) + ▪ Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 66 Gy (33 Einzeldosen in 2 Gy pro Tag an 5 Tagen die Woche) + ▪ Cisplatin 100 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 für 3 Zyklen (jeweils 21 Tage)	<u>Operation</u> <u>adjuvante Therapie:</u> Patientinnen und Patienten mit niedrigem postoperativem Rezidivrisiko^a ▪ Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 60 Gy (30 Einzeldosen in 2 Gy pro Tag an 5 Tagen die Woche)^b oder Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Rezidivrisiko^a ▪ Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 66 Gy (33 Einzeldosen in 2 Gy pro Tag an 5 Tagen die Woche) + ▪ Cisplatin 100 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 für 3 Zyklen (jeweils 21 Tage)
	Dosisanpassung: ▪ Pembrolizumab: keine Dosisanpassung erlaubt; Behandlungsunterbrechung bzw. -abbruch war aufgrund von Toxizität und beim Auftreten immunvermittelter oder infusionsbedingter UEs möglich ▪ Cisplatin: ≤ 2 Dosisanpassungen erlaubt, eine erneute Eskalation danach war nicht erlaubt ▪ Radiotherapie: Behandlungsunterbrechung war bei akuter Toxizität möglich	

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ jegliche systemische Krebstherapie ▪ Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- bzw. Anti-PD-L2-Wirkstoffe oder ein anderer gegen co-inhibitorische T-Zell-Rezeptoren gerichteter Wirkstoff ▪ eine gegen das Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region gerichtete Radiotherapie ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung Erlaubte Begleitbehandlung ▪ unterstützende Standardbehandlungen nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes ▪ inhalative Steroide und prophylaktische Kortikosteroide Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapien ▪ andere Chemo-, Strahlen- und Immuntherapien ▪ systemische Glukokortikoide, ausgenommen für die Behandlung von immunvermittelten UEs oder als Prä-/Postmedikation für eine in der Studie angewendete Chemotherapie oder bei Infusionsbedingten Reaktionen ▪ prophylaktische Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (Ausnahme: therapeutische Anwendung bei klinisch indizierter Neutropenie)	
a. In der Studie KEYNOTE 689 ist ein hohes postoperatives Rezidivrisiko definiert als positive Resektionsränder (< 1 mm) oder eine extranodale Ausdehnung des Plattenepithelkarzinoms über die Lymphknotenkapsel hinaus.		
b. Patientinnen und Patienten, die keine Operation oder eine unvollständige Operation mit messbarer minimaler Resterkrankung (MRD) erhalten haben, konnten mit einer Gesamtstrahlung von 70 Gy (in 35 Einzeldosen) behandelt werden.		
CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; Gy: Gray; i. v. intravenös; KOF: Körperoberfläche; MRD: Minimal Residual Disease; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Studiendesign

Die Studie KEYNOTE 689 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab als neoadjuvante Therapie sowie postoperativ adjuvante Therapie 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 unabhängig vom PD-L1-Status. 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

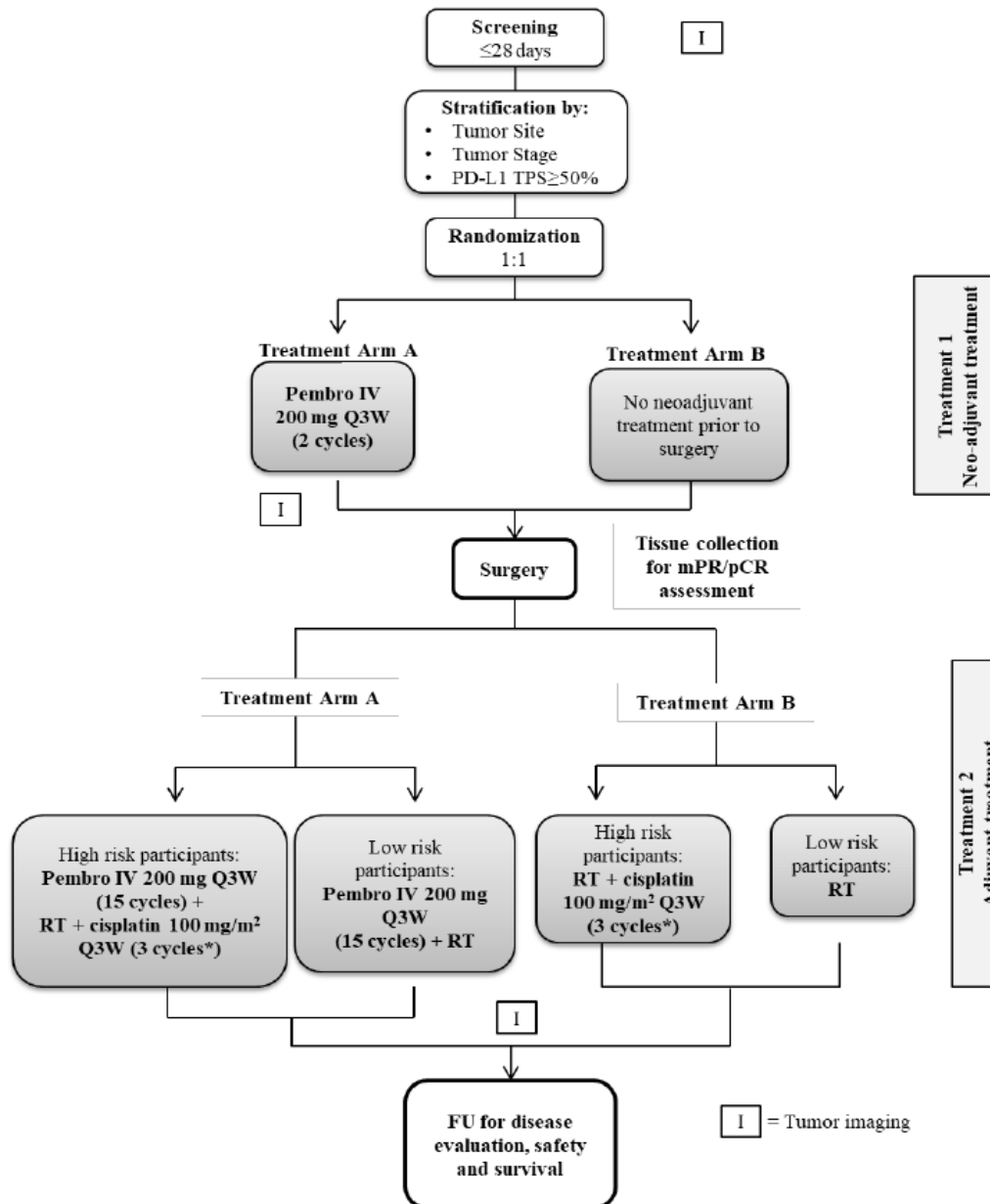
vorliegen.

Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Die PD-L1-Expression im Tumorgewebe musste für den Studieneinschluss bestimmt werden. Im Dossier des pU finden sich keine Angaben dazu, welcher Test zur Bestimmung der PD-L1-Expression eingesetzt wurde.

In die Studie KEYNOTE 689 wurden insgesamt 714 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die Studienarme randomisiert (N = 363 vs. N = 351). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1 Tumor Proportion Score (TPS) Status (TPS $\geq$ 50 % vs. TPS < 50 %). Der pU legt entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets eine Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die PD-L1-exprimierende Tumoren mit CPS $\geq$ 1 aufweisen (N = 347 vs. N = 335). Diese Teilpopulation wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Abbildung 1 zeigt das Design der Studie KEYNOTE 689:



*Wenn es zu Verzögerungen bei der Cisplatin-Behandlung kommt, kann die Therapie mit Cisplatin bis zu 1 Woche nach Abschluss der Radiotherapie fortgesetzt werden.

FU = Follow-up; IV = intravenös; mPR = Major pathological Response; pCR = Pathological complete Response; PD-L1 = Programmed Cell Death-Ligand 1; Pembro = Pembrolizumab; Q3W = alle 3 Wochen; RT = Radiotherapie; TPS = Tumor Proportion Score

Abbildung 1: Design der Studie KEYNOTE 689

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. Im Interventionsarm wurde vor der Operation eine

erneute Computer- oder Magnetresonanztomografie der Kopf-Hals-Region durchgeführt, im Vergleichsarm nur dann, wenn die vorherige Aufnahme älter als 14 Tage war.

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 (siehe dazu auch weiter unten). 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.

In beiden Studienarmen konnten Patientinnen und Patienten, die nicht operiert wurden oder deren Tumor unvollständig reseziert wurde, dennoch mit einer Therapie analog zur adjuvanten Behandlung fortfahren.

Die Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [2]. Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität waren möglich und entsprachen den Vorgaben der Fachinformation [2]. Bei Abbruch der Pembrolizumab-Behandlung konnten die Patientinnen und Patienten weiterhin mit Cisplatin und Radiotherapie behandelt werden.

In der Fachinformation von Cisplatin finden sich keine Angaben zum vorliegenden Anwendungsgebiet. Die in beiden Studienarmen eingesetzte Radiotherapie sowie die begleitende Behandlung mit Cisplatin entsprechen jedoch den Empfehlungen aktueller Leitlinien [10-12].

Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde fortgesetzt bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, eines Therapieabbruchs nach Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarzt, eines Widerrufs der Einwilligung oder bis zur regulären Beendigung der Studientherapie nach 45 Wochen im Interventionsarm bzw. 7 Wochen im Vergleichsarm.

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.

Datenschnitte

Bei der Studie KEYNOTE 689 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegt ein Datenschnitt vor:

- 1. Datenschnitt (25.07.2024): präspezifizierte Interimsanalyse nach 207 Ereignissen für den Endpunkt EFS bei Patientinnen und Patienten mit Tumor-PD-L1-Expression CPS ≥ 10

2 weitere Datenschnitte sind geplant:

- 2. Datenschnitt: präspezifizierte Interimsanalyse nach 232 Ereignissen für den Endpunkt EFS bei Patientinnen und Patienten mit Tumor-PD-L1-Expression CPS ≥ 10 und etwa 22 Monate nach Abschluss der Rekrutierung
- 3. Datenschnitt: finale Analyse präspezifiziert nach 201 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit Tumor-PD-L1-Expression CPS ≥ 10 und etwa 34 Monate nach Abschluss der Rekrutierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der 1. Datenschnitt vom 25.07.2024 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 allerdings 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 [11,12].

Diese Abweichung hat Auswirkungen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 689, die adjuvant mit Cisplatin behandelt werden. Da für die relevante Teilpopulation keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten vorliegen, die Cisplatin erhielten, wird nachfolgend auf Daten der Gesamtpopulation aus dem

Studienbericht zurückgegriffen, da diese eine hinreichende Ähnlichkeit zur relevanten Teilpopulation aufweist (siehe Tabelle 6). Im Interventionsarm erhielten 107 (39 %) von 275 und im Vergleichsarm 139 (51 %) von 275 adjuvant behandelten Patientinnen und Patienten eine Radiochemotherapie mit Cisplatin.

Das bedeutet, in beiden Studienarmen erhielt ein relevanter Anteil (61 % vs. 49 %) der Patientinnen und Patienten keine Therapie mit Cisplatin. Im Dossier des pU finden sich keine Angaben dazu, bei wie vielen dieser Patientinnen und Patienten sich ein Resektionsrand < 5 mm im primären Resektat zeigte und für die gemäß den geltenden Leitlinienempfehlungen eine adjuvante Cisplatin-Gabe angezeigt gewesen wäre. Es ist daher 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. Es ist unklar, wie sich dies auf die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 689 auswirkt. Dieser Aspekt schränkt die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ein und wird bei der Bewertung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 3.2.2).

Besonderheiten des Studiendesigns

Aufgrund des Studiendesigns der Studie KEYNOTE 689 kommen in den Studienarmen unterschiedliche Therapieschemata zum Einsatz. Wie oben beschrieben, erhalten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab, während im Vergleichsarm keine neoadjuvante Therapie verabreicht wird. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm werden entsprechend früher operiert und erhalten auch die adjuvante Therapie früher. Diese durch das Studiendesign bedingte zeitliche Verschiebung von Operation und adjuvanter Therapie im Interventionsarm begründet das frühere Auftreten spezifischer unerwünschter Ereignisse im Vergleichsarm, und wird bei der Interpretation der Ergebnisse zu Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt I 3.2.3).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	Endpunkt
KEYNOTE 689	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintritt
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-H&N35)	bis zu 5 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation, bis zur Rücknahme der Einwilligung oder bis zur Krankheitsprogression ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 5 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation, bis zur Rücknahme der Einwilligung oder bis zur Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis zu 5 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation, bis zur Rücknahme der Einwilligung oder bis zur Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
UEs	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zu Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt
SUEs	bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zu 30 Tage nach Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt
a. Regelmäßige Bildgebung zur Erfassung von Krankheitsprogression erfolgte bis 5 Jahre nach Ende der Radiotherapie ± Cisplatin.	
EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire – Head and Neck Cancer Module 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression erhoben wurden. Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben, sodass die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte ebenfalls systematisch verkürzt sind. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 347	Radiotherapie ± Cisplatin N = 335
KEYNOTE 689		
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (10)	60 (10)
Geschlecht [w / m], %	22 / 78	21 / 79
Abstammung, n (%)		
weiß	273 (79)	260 (78)
schwarz	8 (2)	9 (3)
asiatisch	47 (14)	42 (13)
andere ^a	10 (3) ^b	18 (5) ^b
fehlend	9 (3)	6 (2)
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
Oropharynx	34 (10)	37 (11)
Mundhöhle	210 (61)	205 (61)
Larynx	77 (22)	67 (20)
Hypopharynx	26 (7)	25 (7)
ECOG-PS, n (%)		
0	187 (54)	201 (60)
1	160 (46)	134 (40)
HPV-Status, n (%)		
positiv	11 (3)	14 (4)
negativ	336 (97)	320 (96)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
Tumorstadium zu Baseline, n (%)		
III	86 (25)	88 (26)
IVA	259 (75)	246 (73)
IVB	2 (< 1)	0 (0)
fehlend	0 (0)	1 (< 1)
Raucherstatus, n (%)		
nie	61 (18)	76 (23)
ehemalig	170 (49)	135 (40)
aktiv	110 (32)	121 (36)
unbekannt	6 (2)	3 (< 1)
Alkoholkonsum, n (%)		
ja	238 (69)	228 (68)
nein	103 (30)	104 (31)
unbekannt	6 (2)	3 (< 1)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 347	Radiotherapie ± Cisplatin N = 335
Therapieabbruch, n (%) ^c	185 (54)	52 (17)
Studienabbruch, n (%) ^d	115 (33)	142 (42)
a. umfasst indigene Völker Nordamerikas, indigene Bevölkerung Alaskas, Hawaiis / anderer pazifischer Inseln und mehrere b. eigene Berechnung c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten, die die Therapie begonnen haben [N = 344 vs. N = 301]; 3 vs. 34 Patientinnen und Patienten haben die Therapie nicht begonnen): Krankheitsprogression (21 % vs. 3 %), Unerwünschtes Ereignis (18 % vs. 5 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (8 % vs. 4 %). Darüber hinaus haben 43 % vs. 83 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rücknahme der Einverständniserklärung (3 % vs. 4 %) und Lost to follow-up (< 1 % vs. < 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (29 % vs. 37 %). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performances Status; HPV: Humanes Papillomavirus; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika in der Studie KEYNOTE 689 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 60 Jahre alt und in beiden Behandlungsarmen überwiegend männlich (ca. 80 %). Die Patientinnen und Patienten sind in beiden Behandlungsarmen zum großen Teil weißer Abstammung (ca. 80 %). Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten befand sich in beiden Studienarmen im Tumorstadium IVA (75 % vs. 73 %).

Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (n = 34, 10 % der randomisierten Patientinnen und Patienten) hat die Therapie mit der Studienbehandlung nach der Randomisierung nicht begonnen (im Interventionsarm: n = 3 bzw. 1 %). Die Gründe hierfür sind unklar. Diese Patientinnen und Patienten gehen nicht in die Auswertung für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ein und dies wird beim Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe Abschnitt I 3.2.2).

Im Interventionsarm haben Patientinnen und Patienten häufiger die Therapie abgebrochen (54 % vs. 17 %). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren Krankheitsprogression (21 % vs. 3 %) gefolgt von UEs (18 % vs. 5 %) und Rücknahme der Einverständniserklärung (8 % vs. 4 %). Die Studie abgebrochen haben 33 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 42 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 347	Radiotherapie ± Cisplatin N = 335
KEYNOTE 689		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 344	N = 301
Median [Q1; Q3]	9,1 [3,4; 12,6]	2,9 [2,6; 3,3]
Mittelwert (SD)	8,0 (5,1)	2,7 (1,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a	N = 347	N = 335
Median [Q1; Q3]	29,2 [14,7; 45,3]	23,0 [11,8; 40,7]
Mittelwert (SD)	30,6 (18,0)	27,1 (18,3)
Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	N = 340	N = 291
Median [Q1; Q3]	13,3 [4,3; 31,2]	12,1 [5,4; 29,5]
Mittelwert (SD)	18,4 (16,2)	17,4 (15,4)
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35)	N = 340	N = 291
Median [Q1; Q3]	13,6 [5,0; 31,3]	13,2 [5,5; 29,5]
Mittelwert (SD)	19,2 (16,1)	18,0 (15,3)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	N = 340	N = 290
Median [Q1; Q3]	13,4 [4,3; 31,2]	12,2 [5,4; 29,5]
Mittelwert (SD)	18,4 (16,2)	17,5 (15,4)
Nebenwirkungen	N = 344	N = 301
UEs		
Median [Q1; Q3]	9,9 [4,1; 13,6]	3,9 [3,6; 4,2]
Mittelwert (SD)	9,0 (5,1)	3,7 (1,2)
SUEs		
Median [Q1; Q3]	10,9 [5,5; 15,5]	5,8 [5,6; 6,2]
Mittelwert (SD)	10,7 (5,2)	5,5 (1,4)
a. Berechnet als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, letzten Kontakt oder Datenbankschluss, wenn die Patientin bzw. der Patient noch lebte.		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire – Head and Neck Cancer Module 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

In der Studie KEYNOTE 689 war die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm mit 9,1 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit 2,9 Monaten. Dies ist auf die unterschiedlichen Therapiestrategien, insbesondere die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab im Interventionsarm zurückzuführen (siehe Tabelle 7).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben war die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm mit 29,2 Monaten länger als im Vergleichsarm mit 23,0 Monaten.

Für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sind die medianen Beobachtungsdauern im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben verkürzt. Die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen für diese Endpunkte sind jeweils hinreichend vergleichbar.

Für den Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind die medianen Beobachtungsdauern ebenfalls deutlich kürzer als für den Endpunkt Gesamtüberleben und zudem zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich. Für die Endpunkte zu UEs betrug die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm 9,9 Monate versus 3,9 Monate im Vergleichsarm, für den Endpunkt SUEs 10,9 Monate versus 5,8 Monate.

Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie $\pm$ Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie $\pm$ Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Art der Therapie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie $\pm$ Cisplatin	Radiotherapie $\pm$ Cisplatin
	N = 347	N = 335
KEYNOTE 689		
EFS-Ereignisse ohne Todesfälle ^{b, c}	65 (18,7)	94 (28,1)
Fernmetastasen ^b	24 (6,9)	51 (15,2)
Lokale Progression und Fernmetastasen ^b	4 (1,2)	6 (1,8)
Lokale Progression/Rezidiv ^b	37 (10,7)	37 (11,0)
jegliche systemische Folgetherapie	64 (18,4)	76 (22,7)
1. Folgetherapie: systemische Therapie	42 (12,1)	59 (17,6)
1. Folgetherapie: systemische Therapie und Radiotherapie ^d	14 (4,0)	8 (2,4)
1. Folgetherapie: Radiotherapie	20 (5,8)	17 (5,1)
1. systemische Folgetherapie	56 (16,1)	67 (20,0)
EGFR-Inhibitoren	14 (4,0)	4 (1,2)
Cetuximab	13 (3,7)	4 (1,2)
Mehrere	12 (3,5)	9 (2,7)
Paclitaxel	12 (3,5)	5 (1,5)
Evorpacept	0 (0,0)	2 (0,6)
PD-1-/PD-L1-Inhibitoren	8 (2,3)	37 (11,0)
Pembrolizumab	7 (2,0)	28 (8,4)
Nivolumab	1 (0,3)	9 (2,7)
Platinverbindungen	42 (12,1)	39 (11,6)
Cisplatin	28 (8,1)	27 (8,1)
Carboplatin	14 (4,0)	13 (3,9)
Pyrimidin Analoga	10 (2,9)	21 (6,3)
Fluorouracil	10 (2,9)	20 (6,0)
Taxane	8 (2,3)	3 (0,9)
Docetaxel	8 (2,3)	3 (0,9)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie $\pm$ Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie $\pm$ Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Art der Therapie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie $\pm$ Cisplatin	Radiotherapie $\pm$ Cisplatin
	N = 347	N = 335
jegliche systemische Folgetherapie	64 (18,4)	76 (22,7)
EGFR-Inhibitoren	19 (5,5)	19 (5,7)
Cetuximab	18 (5,2)	19 (5,7)
Mehrere	22 (6,3)	22 (6,6)
Paclitaxel	17 (4,9)	19 (5,7)
Methotrexat	4 (1,2)	0 (0)
Evorpacept	0 (0)	2 (0,6)
Weitere Proteinkinase Inhibitoren	0 (0)	2 (0,6)
Lenvatinib	0 (0)	2 (0,6)
PD-1-/PD-L1-Inhibitoren	12 (3,5)	46 (13,7)
Pembrolizumab	8 (2,3)	32 (9,6)
Nivolumab	4 (1,2)	15 (4,5)
Platinverbindungen	52 (15,0)	52 (15,5)
Cisplatin	38 (11,0)	36 (10,7)
Carboplatin	18 (5,2)	19 (5,7)
Pyrimidin Analoga	16 (4,6)	30 (9,0)
Fluorouracil	13 (3,7)	26 (7,8)
Gemcitabin	3 (0,9)	1 (0,3)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	1 (0,3)	2 (0,6)
Taxane	11 (3,2)	4 (1,2)
Docetaxel	11 (3,2)	4 (1,2)
Vinca-Alkaloide und Analoga	2 (0,6)	0 (0)
a. Bei mehreren verabreichten systemischen Therapien in einer Wirkstoffklasse werden Patientinnen und Patienten nur einmal zu der jeweiligen Wirkstoffklasse gezählt. b. Angaben basieren auf Angaben des pU in Modul 4 A zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben gemäß BICR c. Eigene Berechnung d. Patientinnen und Patienten die sowohl eine systemische, als auch eine Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gezählt. BICR: Blinded Independent Central Review; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death-1-Rezeptor; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie KEYNOTE 689 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkung erlaubt. Insgesamt erhielten im Interventionsarm 64 (18,4 %) und im

Vergleichsarm 76 (22,7 %) der Patientinnen und Patienten mindestens eine systemische Folgetherapie. Von den Patientinnen und Patienten mit qualifizierenden EFS-Ereignissen (ohne Todesfälle) erhielten im Interventionsarm 64 von 65 (98 %) und im Vergleichsarm 76 von 94 (81 %) mindestens eine Folgetherapie.

Die Wahl der Folgetherapie ist laut der S3-Leitlinien Mundhöhlenkarzinom und Oro- / Hypopharynxkarzinom abhängig davon, ob sich die Patientin oder der Patient nach einem Progress bzw. Wiederauftreten der Erkrankung in einem kurativen oder palliativen Setting befindet [10-12]. Der pU macht hierzu jedoch keine Angaben, sodass eine eindeutige Zuordnung nicht möglich ist.

Für Patientinnen und Patienten im palliativen Setting mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) wird der Einsatz von Pembrolizumab oder Nivolumab als präferierter Erstlinienstandard empfohlen [10,13]. Alternativ stehen die Kombinationen Pembrolizumab mit Chemotherapie oder Cetuximab mit Cisplatin und Docetaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem Progress bzw. Wiederauftreten der Erkrankung nach einer Therapie mit Pembrolizumab liegen keine Empfehlungen vor. Im Vergleichsarm traten bei 51 Patientinnen und Patienten Fernmetastasen und bei 6 weiteren sowohl lokale Progression als auch Fernmetastasen auf. Bei diesen 57 Patientinnen und Patienten ist davon auszugehen, dass eine systemische Therapie angezeigt war und entsprechend eingesetzt wurde. Als erste systemische Folgetherapie erhielten 37 Patientinnen und Patienten Pembrolizumab oder Nivolumab und 4 weitere Cetuximab, d. h. 41 (72 %) der Patientinnen und Patienten für die eine systemische Therapie angezeigt war, haben eine leitliniengerechte 1. Folgetherapie erhalten. Die Angaben zu jeglichen Folgetherapien zeigen zudem, dass Pembrolizumab, Nivolumab oder Cetuximab in späteren Therapielinien bei weiteren Patientinnen und Patienten eingesetzt wurden.

Für Patientinnen und Patienten mit einer lokalen Progression / Rezidiv bestehen weiterhin kurativ intendierte therapeutische Optionen (bspw. Salvage-OP und / oder einer Radio- oder Radiochemotherapie [10-13]). In beiden Studienarmen trat bei jeweils 37 Patientinnen und Patienten eine lokale Progression / Rezidiv auf. Im Dossier des pU finden sich keine Angaben dazu, ob für diese Patientinnen und Patienten weiterhin kurativ intendierte therapeutische Optionen bestanden. Ebenso fehlen Angaben dazu, wie viele dieser Patientinnen und Patienten eine Salvage-OP erhielten. Im Interventionsarm erhielten 20 Patientinnen und Patienten eine Radiotherapie und 14 eine systemische Therapie und Radiotherapie. Dies ist bezogen auf Patientinnen und Patienten mit lokaler Progression / Rezidiv ein Anteil von 92 %. Im Vergleichsarm erhielten 17 Patientinnen und Patienten eine Radiotherapie und 8 eine systemische Therapie und Radiotherapie als erste Folgetherapie. Dies ist bezogen auf Patientinnen und Patienten mit lokaler Progression / Rezidiv ein Anteil von 68 %.

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 689 adäquate Folgetherapien erhielten.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 689	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 689 als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt an, dass die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 689 sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung 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 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. An der Studie KEYNOTE 689 nehmen nach Angaben des pU 12 deutsche Studienzentren mit insgesamt 73 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten teil.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Weitere Aspekte zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt zur Umsetzung der individualisierten Therapie in der adjuvanten Therapiephase beschrieben (siehe Abschnitt I 3.1.2).

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ Head and Neck-35 Module (H&N35)
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^b	Immunvermittelte schwere UEs ^b	Weitere spezifische UEs
KEYNOTE 689	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a
a. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die nachfolgenden Textabschnitte der vorliegenden Dossierbewertung b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire – Head and Neck Cancer Module 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala											

Anmerkungen zu Endpunkten

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt eine Operation gefolgt von Strahlen- oder Strahlenchemotherapie einen kurativen Therapieansatz dar. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung als patientenrelevant erachtet. Allerdings sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt EFS nicht geeignet, den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zu beurteilen und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Gemäß der in den Studienunterlagen präspezifizierten Operationalisierung des EFS sollten folgende Ereignisse in den kombinierten Endpunkt eingehen:

- Tod jeglicher Ursache
- radiologische Krankheitsprogression gemäß Blinded Independent Central Review (BICR), gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1

- eine radiologische Krankheitsprogression während der neoadjuvanten Phase, die eine Operation verhindert (diese Teilkomponente wurde erst mit Protokolländerung vom 07.09.2023 Amendment 8 zum Studienprotokoll aufgenommen)
- eine lokale Progression oder Fernmetastasen oder Rezidiv (durch Biopsie beurteilt, falls angezeigt)

In den Studienunterlagen sowie in Modul 4 A seines Dossiers legt der pU als Hauptanalyse Auswertungen des Endpunkts EFS gemäß BICR vor. Für diese Auswertungen legt er Angaben zu folgenden qualifizierenden Ereignissen vor:

- Todesfall
- Fernmetastasen
- lokale Progression und Fernmetastasen
- lokale Progression / Rezidiv

Zudem legt der pU eine Auswertung, die er als post hoc adaptiertes EFS gemäß BICR bezeichnet, vor. Diese enthält neben den zuvor genannten qualifizierenden Ereignissen zusätzlich die beiden Komponenten:

- keine R0-Resektion
- keine Operation

Die dargestellten qualifizierenden Ereignisse weichen somit von den präspezifizierten Ereignissen zum EFS ab. Dabei bleibt unklar, wie die in der Studie gemäß Studienprotokoll erhobenen qualifizierenden Ereignisse den dargestellten qualifizierenden Ereignissen zugeordnet wurden.

In der vorliegenden Operationalisierung bildet zudem die Teilkomponente lokale Progression das Scheitern des kurativen Therapieansatzes nicht zwangsläufig ab. So bleibt anhand der vom pU vorgelegten Auswertungen unklar, ob eine lokale Progression die kurativ intendierte Operation oder die anschließende Strahlentherapie verhindert hat und damit das Scheitern der Therapiestrategie anzeigt. Erst mit der Protokolländerung vom 07.09.2023 (Amendment 8; ca. 5 Jahre nach Beginn der Studie) wurde die Komponente „radiologische Krankheitsprogression während der neoadjuvanten Phase, die eine Operation verhindert“ in den Endpunkt EFS aufgenommen. Gemäß der ursprünglichen Operationalisierung des EFS (vor Amendment 8) wurde eine radiologische Krankheitsprogression als Ereignis gewertet, unabhängig davon, ob im Anschluss eine kurativ intendierte Operation durchgeführt wurde (Ausnahme: Nach der Operation $\leq 10\%$ Restbefall mit invasivem Plattenepithelkarzinom im Resektat und / oder aller untersuchten regionalen Lymphknoten). Für die vorgelegten Analysen

bleibt somit unklar, ob Patientinnen und Patienten die vor Amendment 8 einen lokalen Progress zeigten, aber dennoch operiert wurden (und sich potenziell weiterhin im kurativen Therapieansatz befanden), in die Auswertungen eingehen. Auch die EMA kritisiert im EPAR die späte Änderung der Operationalisierung des Endpunkts EFS und weist zudem auf eine durch das Studiendesign bedingte zeitlich unbalancierte Erhebung der Ereignisse hin, die nicht den Empfehlungen der FDA entspricht [14].

Darüber hinaus bleibt unklar, wie die 34 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die die Therapie nach der Randomisierung nicht begonnen haben, in den Auswertungen berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt I 3.1.2).

Ungeachtet dieser Kritikpunkte sind die vorgelegten Ergebnisse zum EFS wegen der zu kurzen Beobachtungszeit nicht geeignet, den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Für die Bewertung des Scheiterns des kurativen Ansatzes ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung erforderlich. Diese sollte dabei idealerweise für alle Patientinnen und Patienten den Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven nach dem Ende der Therapie umfassen. Hierdurch wird sichergestellt, dass durch die Behandlung das Scheitern des kurativen Therapieansatzes tatsächlich verhindert und nicht nur hinausgezögert wird. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie empfiehlt für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Nachsorge alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren und anschließend jährlich für weitere 3 Jahre [10]. Dies wird damit begründet, dass die Mehrzahl der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Initialtherapie auftreten. Zwischen dem Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten im Oktober 2023 bis zum vorliegenden Datenschnitt der Studie KEYNOTE 689 vom Juli 2024 lagen jedoch nur 9 Monate. Dies zeigt sich auch am gehäuften Auftreten von administrativen Zensierungen ab Monat 9 in den Kaplan-Meier-Kurven. Der Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven ist somit für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen nicht von der Beobachtungsdauer abgedeckt, sodass das Auftreten von Ereignissen nach dem Ende der Therapie nicht hinreichend sicher beurteilt werden kann.

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und EQ-5D VAS) legt der pU in Modul 4 A Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) vor.

Gemäß Studienprotokoll sollten die Baseline-Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte im Interventionsarm an Tag 1 (+ 3 Tage) nach Randomisierung vor der ersten neoadjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab stattfinden. Im Vergleichsarm war die 1. Erhebung zwar ebenfalls für Tag 1 nach Randomisierung geplant, konnte jedoch auch

innerhalb von 4 Wochen vor der Operation erfolgen. Somit konnte sich der Zeitpunkt der Baseline-Erhebung zwischen den Studienarmen bereits um bis zu 4 Wochen unterscheiden. Inwieweit sich die Baseline-Erhebungen zwischen den Studienarmen tatsächlich unterscheiden, ist unklar.

Gemäß Studienprotokoll sollten die patientenberichteten Endpunkte im Interventionsarm zu Baseline und während der neoadjuvanten Phase zu Woche 4 sowie vor der Operation zu Woche 6 erhoben werden. Im Vergleichsarm erfolgte die Baseline-Erhebung der Fragebogen wie oben beschrieben nach der Randomisierung aber spätestens vor der Operation. Für beide Studienarme liegen keine Erhebungen für den etwa 6-wöchigen Zeitraum zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Therapie vor. In beiden Studienarmen erfolgten weitere Erhebungen in der adjuvanten Phase mit Beginn der Radiotherapie zu Woche 1 und Woche 4. Weitere Erhebungen folgten 12 Wochen nach dem Ende der Radiotherapie, danach alle 3 Monaten bis Ende des 3. Studienjahrs und jährlich bis Ende des 5. Studienjahrs.

Aufgrund der an die Therapieabschnitte gekoppelten Erhebungen bei zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Therapieschemata, erfolgte die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte somit nicht parallel, sondern zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Um trotz der unterschiedlichen Erhebungsschemata dennoch eine Auswertung der erhobenen Daten zu ermöglichen, definiert der pU Auswertungszeitpunkte, die auf den Erhebungszeitpunkten im Interventionsarm basieren. Die Erhebungszeitpunkte des Vergleichsarms werden diesen zugeordnet. Durch die Zuordnung gehen teilweise die Informationen einzelner Erhebungszeitpunkte verloren, da sie nicht adäquat zugeordnet werden können oder zeitlich zu weit auseinanderliegen.

In der Gesamtschau werden die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte wegen der zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Erhebungen, insbesondere zu Baseline, nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Um in Studien mit einem Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien sinnvolle Auswertungen patientenberichteter Endpunkte zu ermöglichen, sollten die Erhebungszeitpunkte nicht an einzelne Therapieabschnitte gekoppelt, sondern in Abhängigkeit vom Randomisierungszeitpunkt festgelegt werden.

Auswertungen zu Nebenwirkungen

In der Studie KEYNOTE 689 wurden die Endpunkte zu Nebenwirkungen bis zur letzten Gabe der Studienmedikation zuzüglich 30 (UEs) bzw. 90 Tage (SUEs) oder dem Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie erhoben (siehe Tabelle 8). Aufgrund der zusätzlichen neoadjuvanten und adjuvanten Gabe von Pembrolizumab im Interventionsarm ohne Äquivalent im Vergleichsarm resultieren daraus deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsrmen (siehe Tabelle 10). Der pU legt daher für die Auswertungen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. Dies ist

grundsätzlich sachgerecht, da bei deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern Auswertungen mittel relativem Risiko nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Aufgrund des Studiendesigns werden die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm jedoch früher operiert und beginnen früher mit der adjuvanten Therapie als im Interventionsarm. Diese durch das Studiendesign bedingte zeitliche Verschiebung von Operation und adjuvanter Therapie im Interventionsarm führt dazu, dass unerwünschte Ereignisse der Operation sowie der adjuvanten Radio(chemo)therapie im Vergleichsarm zwar zu einem früheren Zeitpunkt jedoch regelhaft nicht in einer anderen Frequenz als im Interventionsarm auftreten. Durch die zeitliche Verschiebung der Ereignisse können sich Effektschätzungen in den Ereigniszeitanalysen ergeben, die in der vorliegenden Add-on-Therapie mit Pembrolizumab ggf. nicht plausibel sind und daher nicht unmittelbar als Vor- bzw. Nachteil interpretiert werden können. In der vorliegenden Datensituation werden die vom pU vorgelegten Analysen für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs jeweils daraufhin geprüft, ob unter Berücksichtigung des Studiendesigns eine Interpretation der Effekte aus den Ereigniszeitanalysen möglich ist. Sofern dies nicht möglich ist, erfolgt eine qualitative Interpretation der Ergebnisse, ggf. unter Einbezug eigener Berechnungen. Auf eine Auswahl spezifischer UEs wird in der vorliegenden Datensituation verzichtet.

Wegen der aufgrund des Studiendesigns zwischen den Studienarmen absehbar deutlich ungleichen Beobachtungsdauer und der Verschiebung der Therapieabschnitte wäre in der Studie KEYNOTE 689 für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen eine feste Beobachtungsdauer von etwa 1 Jahr sinnvoll gewesen. Dies hätte Auswertungen mittels relativem Risiko ermöglicht.

Immunvermittelte unerwünschter Ereignisse

Die Endpunkte immunvermittelte UEs, schwere UEs und SUEs sind für die Bewertung eines Immuncheckpoint Inhibitors wie Pembrolizumab von besonderer Bedeutung. Der Stellenwert dieser für Immuncheckpoint Inhibitoren spezifischen UEs ist allgemein anerkannt und zeigt sich beispielsweise auch darin, dass die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in der aktuellen Version ihrer Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen ein eigenes Kapitel zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von immunvermittelte UEs aufgenommen hat [15]. Dementsprechend stellen immunvermittelte UEs relevante Endpunkte für die Nutzenbewertung dar und sind für die Abwägung von Nutzen und Schaden des zu bewertenden Arzneimittels zwingend notwendig.

Der pU legt in Modul 4 A seines Dossiers keine Auswertungen zu immunvermittelten UEs, schweren UEs und SUEs für die relevante Teilpopulation vor und begründet dies nicht.

In den Studienunterlagen der Studie KEYNOTE 689 liegen für die Gesamtpopulation Angaben zur Häufigkeit der immunvermittelte UEs vor. Diese wurden als unerwünschte Ereignisse von

speziellem Interesse (AEOSI) erfasst. Aufgrund der hinreichenden Ähnlichkeit der Gesamtpopulation zur relevanten Teilpopulation mit einer Überschneidung von etwa 95 % (siehe Tabelle 6) werden die AEOSIs zu den immunvermittelten UEs für die Bewertung herangezogen.

13.2.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H+N35)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs ^a	Weitere spezifische UEs
KEYNOTE 689	N	H ^b	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	H ^{b, d, e}	H ^{b, d, e}	H ^{b, d, e, f}	H ^{d, e}	H ^{d, e}	– ^c
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. Möglicherweise ergebnisgesteuerte Berichterstattung; nicht nachvollziehbare diskrepante Angaben bezüglich der Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren innerhalb des Dossiers bzw. zwischen Modul 4 A und statistischen Analyseplan. c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 d. großer Unterschied (> 5 Prozentpunkte) zwischen den Studienarmen hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Nachbeobachtungsdauern f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck Cancer Module 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala												

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

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Der Grund dafür sind abweichende Angaben zum Umgang mit Stratifizierungsfaktoren in

den Analysen zwischen den Studienunterlagen und Modul 4 A. Stratifizierungsfaktoren in der Studie KEYNOTE 689 waren die Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1-Status (TPS $\geq$ 50 % vs. TPS < 50 %). Davon abweichend wurde bei den in Modul 4 A vorgelegten Analysen des Gesamtüberlebens nicht für den PD-L1-Status (TPS $\geq$ 50 % vs. TPS < 50 %) adjustiert. Der pU begründet dieses Vorgehen nicht. Aus diesem Grund kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht ausgeschlossen werden.

Für die Ergebnisse der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Dies ist darin begründet, dass ein großer Unterschied (> 5 Prozentpunkte) zwischen den Studienarmen hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten vorliegt, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Zudem liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Nachbeobachtungsdauern vor. Darüber hinaus liegen für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq$ 3) und Abbruch wegen UEs nicht nachvollziehbare diskrepante Angaben bezüglich der Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren innerhalb des Dossiers bzw. zwischen Modul 4 A und statistischen Analyseplan vor. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann für diese Endpunkte somit nicht ausgeschlossen werden. Für die Ergebnisse im Endpunkt Abbruch wegen UEs begründet sich das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich 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 (siehe Abschnitt I 3.1.2). Auf Basis der Studie KEYNOTE 689 können daher – unabhängig vom Verzerrungspotenzial – für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab (neoadjuvant) und anschließend Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie gegenüber Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin		Radiotherapie ± Cisplatin		Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin vs. Radiotherapie ± Cisplatin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
KEYNOTE 689					
Mortalität					
Gesamtüberleben	347	n. e. 106 (30,5)	335	61,8 [49,2; n. b.] 128 (38,2)	0,72 [0,56; 0,94]; 0,014 ^a
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes				keine geeigneten Daten ^b	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)				keine geeigneten Daten ^b	
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35)				keine geeigneten Daten ^b	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				keine geeigneten Daten ^b	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30				keine geeigneten Daten ^b	
EORTC QLQ-H&N35				keine geeigneten Daten ^b	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^c	345	3,1 [3,0; 3,4] 333 (96,5)	300	0,7 [0,4; 0,9] 291 (97,0)	–
SUEs ^c	345	37,0 [24,9; n. b.] 171 (49,6)	300	n. e. [30,9; n. b.] 112 (37,3)	1,14 [0,89; 1,45]; 0,307 ^d
schwere UEs ^{e, c}	345	11,9 [9,3; 14,0] 263 (76,2)	300	9,0 [6,4; 10,0] 224 (74,7)	0,64 [0,54; 0,78]; < 0,001 ^d
Abbruch wegen UEs ^c	345	n. e. 85 (24,6)	300	n. e. [28,0; n. b.] 45 (15,0)	1,01 [0,68; 1,49]; 0,970 ^d

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

	Ereignisse n (%)		Ereignisse n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert ^g
immunvermittelte UEs ^f (ergänzend dargestellt)	361	158 (43,8)	315	34 (10,8)	–
immunvermittelte SUEs ^f	361	29 (8,0)	315	1 (0,3)	25,30 [3,47; 184,70]; < 0,001
immunvermittelte schwere UEs ^{e, f}	361	36 (10,0)	315	2 (0,6)	15,71 [3,81; 64,71]; < 0,001
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode zum Umgang mit Bindungen; stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx / Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA) b. Zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung. c. ohne die PTs: Progression einer Neubildung, Progression einer bösartigen Neubildung und Progression einer Erkrankung d. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode zum Umgang mit Bindungen e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 f. Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation aus dem Studienbericht. g. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [16]) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

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

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 ± 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 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 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.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- PD-L1-TPS-Status (TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %)
- Tumorstadium (III vs. IVA)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention vs. Vergleich Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 61,8 HR: 0,72 [0,56; 0,94]; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-H&N35	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	qualitative Ergebnisinterpretation ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	qualitative Ergebnisinterpretation ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	qualitative Ergebnisinterpretation ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	8,0 % vs. 0,3 % RR: 25,30 [3,47; 184,70]; RR: 0,04 [0,005; 0,29] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	10,0 % vs. 0,6 % RR: 15,71 [3,81; 64,71]; RR: 0,06 [0,02; 0,26] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention vs. Vergleich Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Zur Begründung siehe Abschnitte I 3.2.1 und I 3.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin im Vergleich zu Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden– Ausmaß: erheblich ▪ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden– Ausmaß: erheblich
Nachteile in den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs können nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Für patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 25.09.2025)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 09.09.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 01.10.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 01.10.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 03.12.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert.

I 4.2 Ergebnisse

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.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei erwachsenen 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, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Wirkstoff im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: 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 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.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. M. S. D. Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober. 2025.
3. Merck Sharp Dohme. Studienbericht KEYNOTE 689 (MK-3475-689): A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). 2025.
4. Clinical Trials Information System. 2022-500254-41-00: A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC) [online]. 2018 [Zugriff: 01.10.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500254-41-00>.
5. ClinicalTrials.gov. NCT03765918: A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC) [online]. 2018 [Zugriff: 01.10.2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03765918>.
6. E. U-Clinical Trials Register. 2017-001139-38: A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC) [online]. 2017 [Zugriff: 01.10.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001139-38>.
7. M. S. D. Sharp Dohme. European Public Assessment Report (EPAR) KEYTRUDA. Stand der Information: Oktober [online]. 2025. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-vr-0000245108-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. N Engl J Med 2025; 393(1): 37-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2415434>.

9. Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin 2017; 67(2): 93-99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Stand: Oktober [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopf-hals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html>.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Version 3.0, Stand: März [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version_3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, Version 1.0, Stand: März [online]. 2024 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-und_Hypopharynxkarzinom/LL_Oro-und_Hypopharynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
13. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020; 31(11): 1462-1475. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>.
14. Food Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry [online]. 2018 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
15. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Version 2.0, Stand: April [online]. 2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_2/LL_Supportive_Therapie_Langversion_2.0.pdf.
16. Andrés AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Suche zu Pembrolizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch](AREA[ConditionSearch]((Head and Neck) AND squamous cell) AND AREA[InterventionSearch](Pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475) AND AREA[Phase](PHASE2 OR PHASE3 OR PHASE4 OR NA))

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Pembrolizumab* OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475) AND (squamous OR head)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

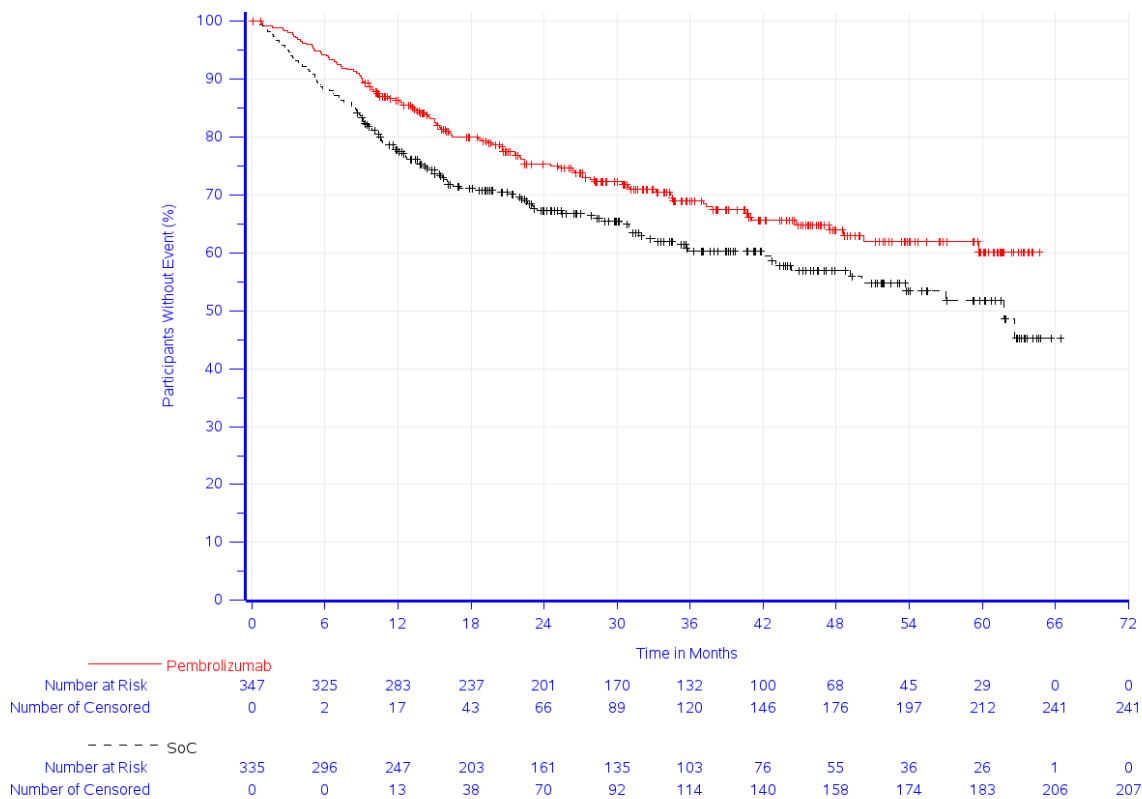
- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
squamous cell [contain all of these terms] AND Pembrolizumab, MK-3475, MK3475, SCH-900475, SCH900475[contain any of these terms]
head and neck [contain all of these terms] AND Pembrolizumab, MK-3475, MK3475, SCH-900475, SCH900475[contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie KEYNOTE 689

I Anhang B.1 Mortalität

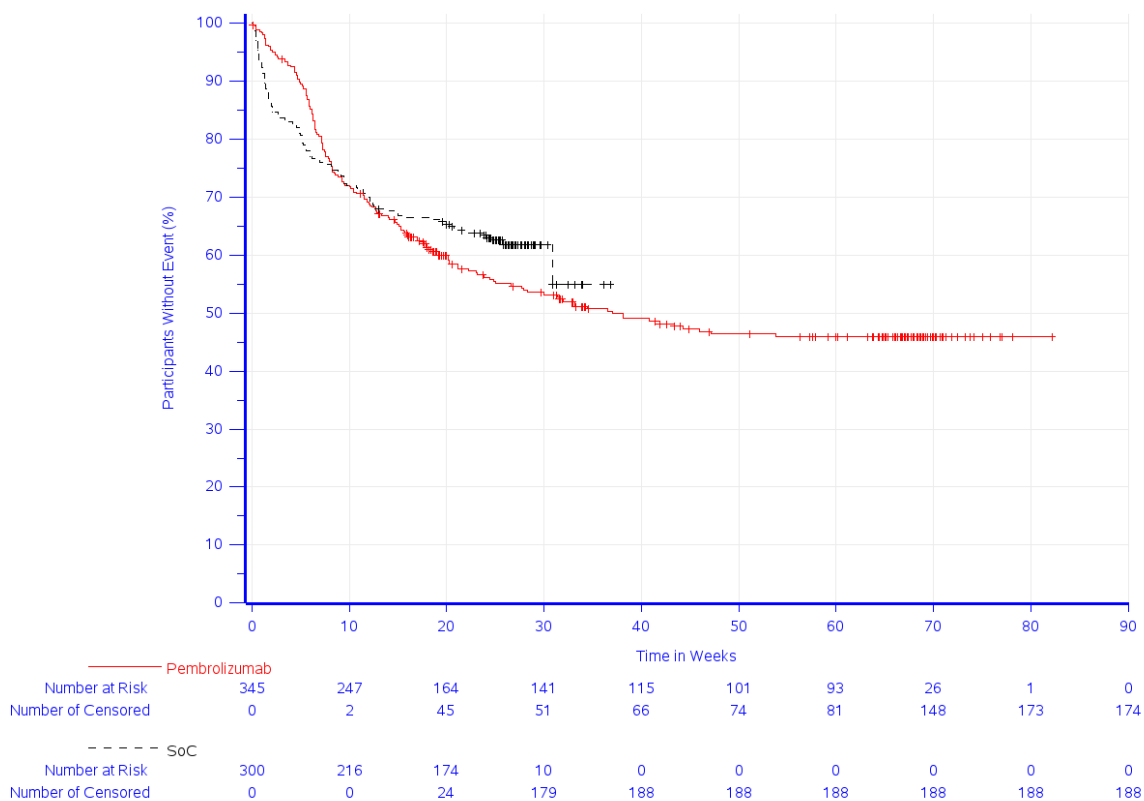
Gesamtüberleben



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Overall Survival

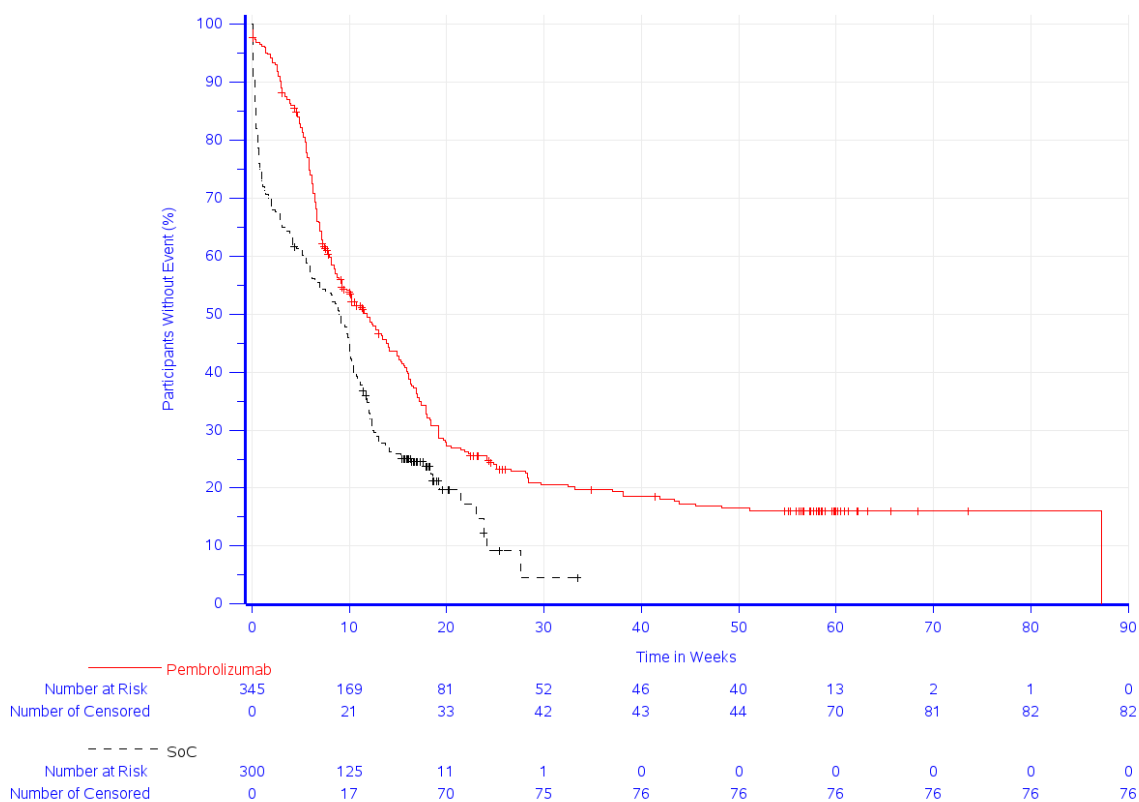
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 689

I Anhang B.2 Nebenwirkungen



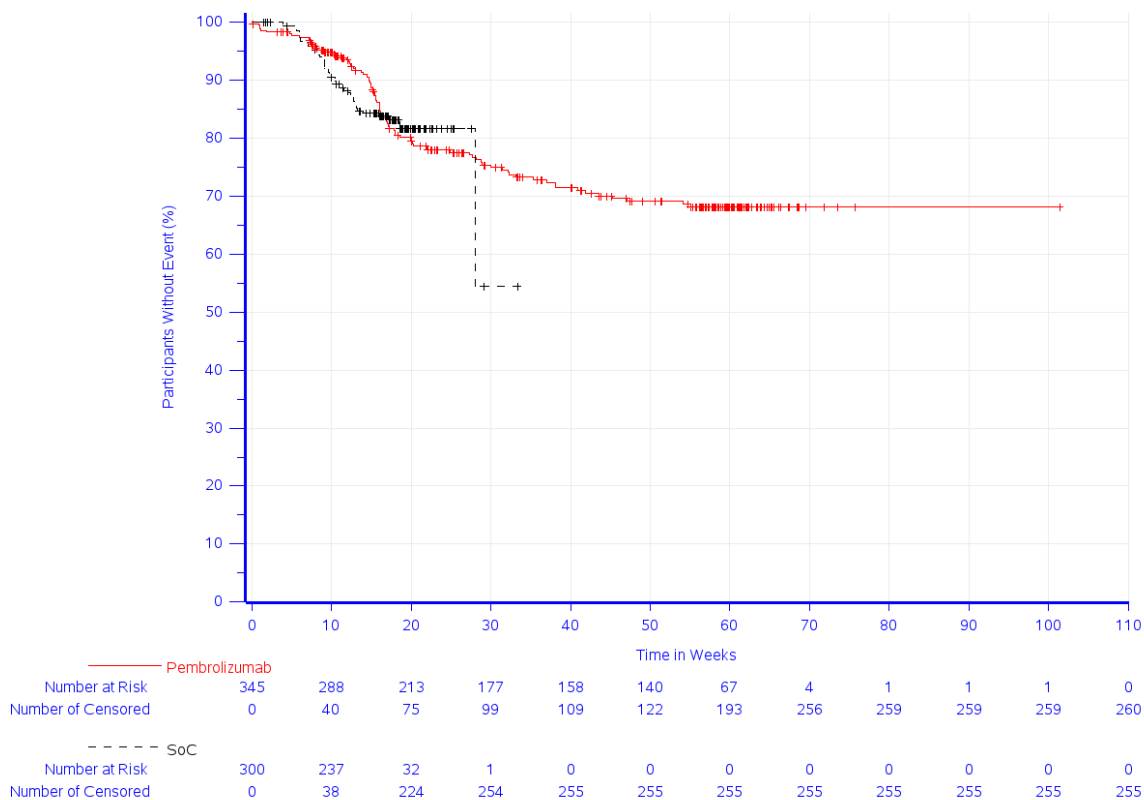
Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Serious Adverse Event

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs in der Studie KEYNOTE 689



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie KEYNOTE 689



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Adverse Event Leading to Treatment Discontinuation

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie
 KEYNOTE 689

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC^b und PT^b gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben, die bei mindestens 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm auftraten.

Bei einigen der in den folgenden Tabellen dargestellten UE Ereignissen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet unklar, ob es sich dabei um eine Nebenwirkung der Behandlung oder um Symptomatik der Grunderkrankung handelt.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie $\pm$ Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie $\pm$ Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie $\pm$ Cisplatin N = 345	Radiotherapie $\pm$ Cisplatin N = 300
KEYNOTE 689		
Gesamtrate UEs	333 (96,5)	291 (97,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	127 (36,8)	107 (35,7)
Anämie	117 (33,9)	101 (33,7)
Herzerkrankungen	35 (10,1)	25 (8,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	45 (13,0)	33 (11,0)
Hypakusis	13 (3,8)	10 (3,3)
Tinnitus	19 (5,5)	16 (5,3)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 345	Radiotherapie ± Cisplatin N = 300
Endokrine Erkrankungen	107 (31,0)	28 (9,3)
Hyperthyreose	30 (8,7)	10 (3,3)
Hypothyreose	83 (24,1)	15 (5,0)
Augenerkrankungen	18 (5,2)	10 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	265 (76,8)	236 (78,7)
Abdominalschmerz	13 (3,8)	7 (2,3)
Verstopfung	94 (27,2)	67 (22,3)
Diarrhö	74 (21,4)	30 (10,0)
Mundtrockenheit	79 (22,9)	80 (26,7)
Dyspepsie	20 (5,8)	9 (3,0)
Dysphagie	103 (29,9)	97 (32,3)
Übelkeit	83 (24,1)	84 (28,0)
Schmerzhaftes Schlucken	31 (9,0)	30 (10,0)
Mundschmerzen	46 (13,3)	26 (8,7)
Stomatitis	144 (41,7)	166 (55,3)
Erbrechen	57 (16,5)	31 (10,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	193 (55,9)	137 (45,7)
Asthenie	37 (10,7)	36 (12,0)
Gesichtsödem	15 (4,3)	12 (4,0)
Gesichtsschmerzen	10 (2,9)	8 (2,7)
Erschöpfung	81 (23,5)	50 (16,7)
Lokalisiertes Ödem	18 (5,2)	12 (4,0)
Peripheres Ödem	18 (5,2)	4 (1,3)
Fieber	44 (12,8)	17 (5,7)
Schwellendes Gesicht	13 (3,8)	4 (1,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (4,9)	10 (3,3)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 345	Radiotherapie ± Cisplatin N = 300
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	197 (57,1)	143 (47,7)
COVID-19	18 (5,2)	11 (3,7)
Candida-Infektion	10 (2,9)	2 (0,7)
Zellulitis	15 (4,3)	5 (1,7)
Orale Candidose	35 (10,1)	19 (6,3)
Pneumonie	24 (7,0)	25 (8,3)
Aspirationspneumonie	11 (3,2)	4 (1,3)
Postoperative Wundinfektion	17 (4,9)	21 (7,0)
Hautinfektion	11 (3,2)	2 (0,7)
Harnwegsinfekt	22 (6,4)	10 (3,3)
Wundinfektion	28 (8,1)	16 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	200 (58,0)	192 (64,0)
Blutung nach einem Eingriff	10 (2,9)	9 (3,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	29 (8,4)	31 (10,3)
Strahlenmukositis	4 (1,2)	11 (3,7)
Hautschädigung durch Strahlen	140 (40,6)	142 (47,3)
Serom	5 (1,4)	10 (3,3)
Wunddehiszenz	18 (5,2)	20 (6,7)
Untersuchungen	222 (64,3)	178 (59,3)
Alaninaminotransferase erhöht	50 (14,5)	27 (9,0)
Aspartataminotransferase erhöht	41 (11,9)	21 (7,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	18 (5,2)	8 (2,7)
Kreatinin im Blut erhöht	20 (5,8)	23 (7,7)
C-reaktives Protein erhöht	12 (3,5)	13 (4,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	26 (7,5)	6 (2,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	61 (17,7)	47 (15,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	40 (11,6)	60 (20,0)
Thrombozytenzahl vermindert	17 (4,9)	28 (9,3)
Gewicht erniedrigt	121 (35,1)	84 (28,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	40 (11,6)	52 (17,3)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 345	Radiotherapie ± Cisplatin N = 300
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	180 (52,2)	142 (47,3)
Appetit vermindert	46 (13,3)	42 (14,0)
Dehydratation	18 (5,2)	20 (6,7)
Hyperkalzämie	10 (2,9)	8 (2,7)
Hyperglykämie	22 (6,4)	16 (5,3)
Hyperkaliämie	25 (7,2)	18 (6,0)
Hypalbuminämie	35 (10,1)	17 (5,7)
Hypokalzämie	22 (6,4)	18 (6,0)
Hypokaliämie	50 (14,5)	39 (13,0)
Hypomagnesiämie	34 (9,9)	29 (9,7)
Hyponatriämie	47 (13,6)	25 (8,3)
Hypophosphatämie	19 (5,5)	16 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	125 (36,2)	74 (24,7)
Arthralgie	30 (8,7)	17 (5,7)
Rückenschmerzen	13 (3,8)	5 (1,7)
Nackenschmerzen	31 (9,0)	15 (5,0)
Schmerz in einer Extremität	9 (2,6)	13 (4,3)
Trismus	33 (9,6)	22 (7,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	23 (6,7)	8 (2,7)
Tumorschmerzen	10 (2,9)	2 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	132 (38,3)	112 (37,3)
Schwindel	14 (4,1)	6 (2,0)
Dysarthrie	15 (4,3)	17 (5,7)
Dysgeusie	54 (15,7)	58 (19,3)
Kopfschmerzen	30 (8,7)	13 (4,3)
Psychiatrische Erkrankungen	90 (26,1)	57 (19,0)
Angst	17 (4,9)	9 (3,0)
Delirium	12 (3,5)	8 (2,7)
Depression	10 (2,9)	11 (3,7)
Schlaflosigkeit	59 (17,1)	25 (8,3)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 345	Radiotherapie ± Cisplatin N = 300
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	59 (17,1)	41 (13,7)
Akute Nierenverletzung	16 (4,6)	13 (4,3)
Proteinurie	10 (2,9)	6 (2,0)
Harnretention	10 (2,9)	5 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	162 (47,0)	109 (36,3)
Husten	31 (9,0)	13 (4,3)
Dysphonie	11 (3,2)	11 (3,7)
Dyspnoe	20 (5,8)	16 (5,3)
Schluckauf	6 (1,7)	10 (3,3)
Schmerzen im Oropharynx	21 (6,1)	17 (5,7)
Rachenentzündung	16 (4,6)	18 (6,0)
Pneumonitis	18 (5,2)	0 (0)
Husten mit Auswurf	16 (4,6)	9 (3,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	137 (39,7)	73 (24,3)
Alopezie	12 (3,5)	6 (2,0)
Dermatitis	21 (6,1)	21 (7,0)
Erythem	12 (3,5)	19 (6,3)
Juckreiz	38 (11,0)	6 (2,0)
Ausschlag	38 (11,0)	5 (1,7)
Ausschlag makulo-papulös	10 (2,9)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	78 (22,6)	48 (16,0)
Hypertonie	27 (7,8)	14 (4,7)
Hypotonie	14 (4,1)	9 (3,0)
Lymphödem	28 (8,1)	8 (2,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
COVID-19: Coronavirus Disease 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 345	Radiotherapie ± Cisplatin N = 300
KEYNOTE 689		
Gesamtrate SUEs	171 (49,6)	112 (37,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (1,7)	10 (3,3)
Herzerkrankungen	11 (3,2)	5 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41 (11,9)	19 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (6,4)	11 (3,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	70 (20,3)	49 (16,3)
Pneumonie	12 (3,5)	17 (5,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	30 (8,7)	16 (5,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (5,2)	10 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (2,9)	11 (3,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (9,6)	15 (5,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 345	Radiotherapie ± Cisplatin N = 300
	KEYNOTE 689	
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	263 (76,2)	224 (74,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (11,6)	41 (13,7)
Anämie	37 (10,7)	34 (11,3)
Herzerkrankungen	11 (3,2)	10 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	121 (35,1)	89 (29,7)
Dysphagie	44 (12,8)	33 (11,0)
Stomatitis	44 (12,8)	42 (14,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (7,5)	20 (6,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	91 (26,4)	62 (20,7)
Pneumonie	12 (3,5)	21 (7,0)
Aspirationspneumonie	10 (2,9)	3 (1,0)
Postoperative Wundinfektion	7 (2,0)	14 (4,7)
Wundinfektion	15 (4,3)	8 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	51 (14,8)	49 (16,3)
Hautschädigung durch Strahlen	15 (4,3)	17 (5,7)
Untersuchungen	113 (32,8)	93 (31,0)
Alaninaminotransferase erhöht	11 (3,2)	4 (1,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	11 (3,2)	1 (0,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	32 (9,3)	35 (11,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	18 (5,2)	36 (12,0)
Gewicht erniedrigt	49 (14,2)	28 (9,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	17 (4,9)	28 (9,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	79 (22,9)	60 (20,0)
Hypokaliämie	17 (4,9)	17 (5,7)
Hyponatriämie	27 (7,8)	16 (5,3)
Hypophosphatämie	6 (1,7)	11 (3,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (5,5)	5 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (3,2)	14 (4,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (4,6)	15 (5,0)
Akute Nierenverletzung	7 (2,0)	10 (3,3)

Tabelle 21: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 345	Radiotherapie ± Cisplatin N = 300
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45 (13,0)	23 (7,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (3,5)	10 (3,3)
Gefäßerkrankungen	16 (4,6)	16 (5,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 345	Radiotherapie ± Cisplatin N = 300
KEYNOTE 689		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	85 (24,6)	45 (15,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,6)	1 (0,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (0,9)	3 (1,0)
Taubheit	2 (0,6)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (6,1)	7 (2,3)
Kolitis	6 (1,7)	0 (0)
Diarrhö	2 (0,6)	0 (0)
Dysphagie	2 (0,6)	0 (0)
Pankreatitis	2 (0,6)	0 (0)
Stomatitis	4 (1,2)	4 (1,3)
Erbrechen	1 (0,3)	2 (0,7)

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin	Radiotherapie ± Cisplatin
	N = 345	N = 300
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,4)	3 (1,0)
Asthenie	0 (0)	2 (0,7)
Todesfall	2 (0,6)	0 (0)
Erschöpfung	3 (0,9)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,4)	0 (0)
Immunvermittelte Hepatitis	4 (1,2)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (3,8)	3 (1,0)
COVID-19-Lungenentzündung	2 (0,6)	1 (0,3)
Pneumonie	3 (0,9)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,2)	0 (0)
Komplikation nach einem Eingriff	2 (0,6)	0 (0)
Untersuchungen	15 (4,3)	17 (5,7)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (0,9)	1 (0,3)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,6)	4 (1,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (2,0)	10 (3,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	3 (0,9)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0,9)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (0,9)	0 (0)
Arthralgie	3 (0,9)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (2,0)	9 (3,0)
Akute Nierenverletzung	4 (1,2)	7 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (2,9)	2 (0,7)
Interstitielle Lungenerkrankung	2 (0,6)	0 (0)
Pneumonitis	6 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (1,2)	0 (0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
COVID-19: Coronavirus Disease 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.“

Es ist wichtig, die Kennzeichnung der Durchstechflasche zu prüfen, um sicherzustellen, dass die korrekte Formulierung (intravenös oder subkutan) hergestellt und dem Patienten wie verschrieben gegeben wird, um das Risiko für Medikationsfehler zu verringern.

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

KEYTRUDA® 395 mg Injektionslösung / KEYTRUDA® 790 mg Injektionslösung:

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® Injektionslösung bei Erwachsenen beträgt entweder:

- 395 mg alle 3 Wochen als subkutane Injektion über einen Zeitraum von einer Minute oder*
- 790 mg alle 6 Wochen als subkutane Injektion über einen Zeitraum von zwei Minuten.*

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z.B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der

jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.14
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.17
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.17
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.18
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.19	II.19
II 2.1 Behandlungsdauer	II.20
II 2.2 Verbrauch.....	II.21
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.21
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.22
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.22
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.25
II 2.7 Versorgungsanteile	II.29
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.30
II 4 Literatur	II.31

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.18
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.25

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CPS	Combined Positive Score
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
5-FU	5-Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
UICC	Union for International Cancer Control
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1]. Demnach ist Pembrolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- Erwachsene 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; neoadjuvante und adjuvante Therapie (Fragestellung 1)
- Erwachsene 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; neoadjuvante und adjuvante Therapie (Fragestellung 2)

Zur Aufteilung der Zielpopulation entsprechend dieser beiden Fragestellungen macht der pU in Modul 3 A des Dossiers ausschließlich Angaben zu Fragestellung 1.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass vom Begriff der lokal fortgeschrittenen Erkrankung Tumore in den Stadien III bis IVA umfasst sind. Dies entspricht der Operationalisierung des pU.

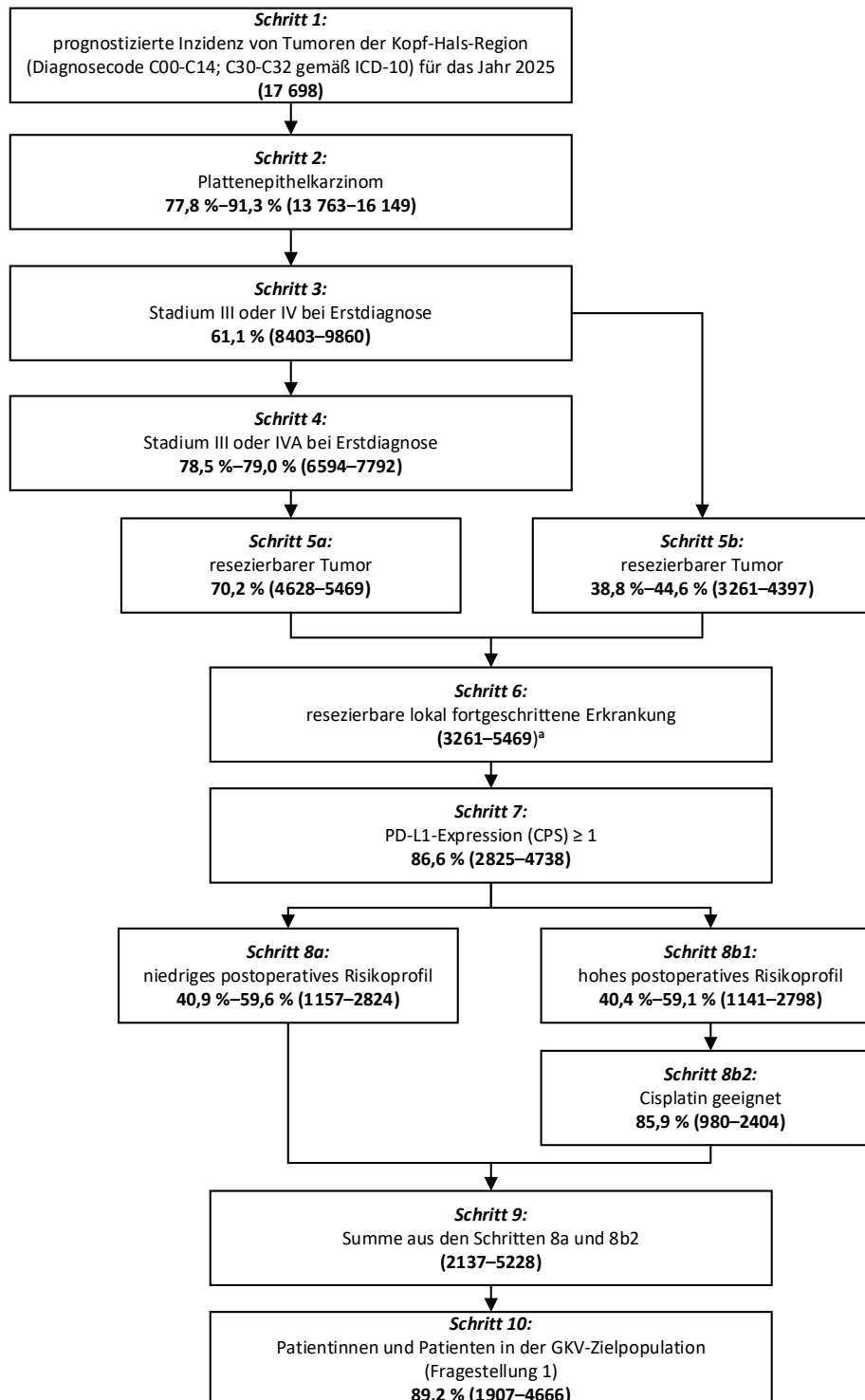
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass ein hoher Bedarf an neuen Behandlungsstrategien besteht, da für die kurative Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region neben der Tumorresektion bislang nur strahlen- und / oder chemotherapeutische Optionen verfügbar seien. Der hohe Bedarf betrifft nach Aussage des pU dabei Therapieoptionen, mit denen die Rezidivraten gesenkt und das Gesamtüberleben verbessert werden können.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern (rundungsbedingte Abweichungen)

a. breiteste Spanne aus den absoluten Zahlen der Schritte 5a und 5b.

CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz von Tumoren der Kopf-Hals-Region im Jahr 2025

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 05.09.2024 die geschlechtsspezifischen Inzidenzen zu Tumoren der Kopf-Hals-Region über die Codierungen

- C00 bis C14 (Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx),
- C30 (Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres),
- C31 (Bösartige Neubildung der Nasennebenhöhlen) und
- C32 (Bösartige Neubildung des Larynx)

gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) als rohe Rate pro 100 000 Personen in Deutschland für die Jahre 2013 bis 2022 [2]. Der pU addiert anschließend die einzelnen geschlechtsspezifischen rohen Raten je Tumorentität (Summe aus C00 bis C14 und C30 bis C32) und weist pro Jahr jeweils eine geschlechtsspezifische rohe Rate für Tumore der Kopf-Hals-Region aus. Anschließend extrapoliert der pU die Inzidenzraten mittels linearer Regression. Die für das Jahr 2025 ermittelten Inzidenzraten für Frauen und Männer überträgt er auf die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis: 31.12.2021), Variante G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [3]. Auf dieser Grundlage prognostiziert der pU für das Jahr 2025 eine Anzahl von insgesamt 17 698 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region zu quantifizieren, zieht der pU verschiedene Auswertungen von Jahresberichten und Datenbankabfragen einzelner Landeskrebsregister heran [4-13]. Über die Angaben aus den einzelnen Quellen bildet er eine geschlechtsübergreifende Anteilsspanne in Höhe von 77,8 % bis 91,3 %. Die Untergrenze umfasst aggregierte Daten des Krebsregisters Baden-Württemberg aus den Jahren 2015 bis 2021, welche Angaben zu den Codierungen C00 bis C14 sowie C32 liefert [4]. Die Obergrenze basiert auf Angaben des Hessischen Krebsregisters für das Jahr 2023 und enthält ebenfalls Angaben zu den Codierungen C00 bis C14 sowie C32 [7].

Die ermittelte Anteilsspanne überträgt der pU auf die prognostizierte Inzidenz aus Schritt 1 und bestimmt eine Anzahl von 13 763 bis 16 149 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III oder IV

Das Anwendungsgebiet ist gemäß Fachinformation beschränkt auf das lokal fortgeschrittene Stadium [1]. Aus diesem Grund erfasst der pU zunächst diejenigen Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose in den Stadien III oder IV nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) diagnostiziert werden. Analog zum vorherigen Schritt greift der pU auf unterschiedliche Auswertungen auf Basis von Landeskrebsregistern [5-7,11,14-19] und zusätzlich auf den Jahresbericht der zertifizierten Kopf-Hals-Tumorzentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2025 zurück [20]. Letztere Auswertung enthält unter anderem Kennzahlen für das Jahr 2024 zu insgesamt 12 552 Primärfällen aus 87 Zentren [20]. Bei der Berechnung der prozentualen Anteile der Stadien auf Basis der Landeskrebsregister berücksichtigt der pU die Angaben zu Patientinnen und Patienten mit bekanntem UICC-Stadium und schließt diejenigen mit unbekanntem Stadium aus. Zunächst weist er eine Anteilsspanne von 48,8 % bis 69,2 % für diejenigen Patientinnen und Patienten aus, die dem Stadium III oder IV an allen bekannten Fällen zuzuordnen sind. Letztlich addiert der pU aber die Anzahl der Fälle im Stadium III und IV über alle einzelnen Quellen hinweg ($n = 20\,845$) und teilt diese durch die Summe aller Fälle im Stadium I bis IV aus allen Quellen ($N = 34\,140$). Hieraus berechnet er einen gewichteten Mittelwert in Höhe von 61,1 %, den er für seine weiteren Berechnungen zugrunde legt. Übertragen auf die Anzahl aus Schritt 2 ermittelt der pU eine Anzahl von 8403 bis 9860 Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III oder IV.

Schritt 4: von Schritt 3 diejenigen Patientinnen und Patienten, die sich im Stadium III bis IVA befinden

Der pU definiert die Patientengruppe mit resezierbarer lokal fortgeschrittener Erkrankung entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab [1] als Patientinnen und Patienten in den Stadien III bis IVA nach der 8. Auflage der UICC-Klassifikation (siehe hierzu Abschnitt II 1.1).

Um anteilig von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 diejenigen zu identifizieren, die sich ausschließlich in Stadium III bis IVA befinden, greift er erneut auf den DKG-Jahresbericht [20] und auf den Jahresbericht des Hessischen Krebsregisters zum Diagnosejahr 2016 [17] zurück. Aus diesen Quellen ermittelt er eine Anteilsspanne von 78,5 % bis 79,0 % im Stadium III bis IVA an allen Fällen im Stadium III bis IV. Die Untergrenze, die der pU auf Basis des DKG-Jahresberichts [20] ermittelt, basiert laut Quelle auf Angaben zu Primärfällen bei Mundhöhlenkarzinomen (C00 bis C06) sowie Karzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle (C30 und C31). Für das Kennzahlenjahr 2024 wurden 2620 Fälle mit einer Primärdiagnose im Stadium III oder IV berichtet, wovon 2056 Fälle dem Stadium III bis IVA zuzuordnen waren. Die Obergrenze, die der pU auf Basis des Hessischen Krebsregisters zum Diagnosejahr 2016 [17] ermittelt, basiert auf den Codierungen C00 bis C14 (Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx) und C32 (Bösartige Neubildung des

Larynx) zu 329 Fällen im Stadium III oder IV, wovon 260 dem Stadium III bis IVA zuzuordnen sind.

Der pU überträgt die Spanne auf die Anzahl aus Schritt 3 und ermittelt eine Anzahl von 6594 bis 7792 Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium III bis IVA befinden.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung

Der pU gibt an, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit Diagnose im Stadium III bis IVA eine operable Erkrankung aufweisen. Dies begründet er unter anderem damit, dass die Resektabilität des Tumors nicht ausschließlich von der Größe, sondern beispielsweise auch von der Lokalisation und der Nähe zu funktions- und / oder überlebenswichtigen Strukturen abhängig ist. Daher bestimmt er sowohl für Patientinnen und Patienten im Stadium III bis IVA (Schritt 5a) als auch für solche im Stadium III bis IV (Schritt 5b) Anteile zur primären Tumorsektion.

Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung im Stadium III bis IVA

Der pU weist für diejenigen Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung im Stadium III bis IVA einen Anteil von 70,2 % aus. Diese Angabe basiert erneut auf dem DKG-Jahresbericht zu u. a. 2056 Patientinnen und Patienten mit Karzinom der Mund-, Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle (C00 bis C06 und C30 bis C31) im Stadium III bis IVA, von denen 1443 als operative Primärfälle eingestuft wurden [20]. Durch Übertragung auf die Spanne in Schritt 4 gibt der pU eine Anzahl von 4628 bis 5469 Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung im Stadium III bis IVA an.

Schritt 5b: Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung im Stadium III bis IV

Der pU gibt an, dass neben der Quelle in Schritt 5a auch weitere 4 Quellen zur Resezierbarkeit eines Tumors der Kopf-Hals-Region vorliegen, die sich allerdings nicht auf die Stadien III bis IVA, sondern laut pU auf die Stadien III bis IV beziehen. Unter Berücksichtigung dieser weist er eine Anteilsspanne von 38,8 % bis 44,6 % aus [21-24].

Für die Untergrenze der Spanne legt der pU eine Auswertung der Cancer Research UK [21] mit Daten zu Patientinnen und Patienten mit Karzinomen der Kopf-Hals-Region aus England vor, die im Rahmen ihrer Primärbehandlung nach der Diagnose eine systemische Krebstherapie, Strahlentherapie, Tumorsektion oder anderweitige Therapien erhalten haben. Der pU gibt an, dass über den Auswertungszeitraum von 2013 bis 2022 insgesamt 11 477 Patientinnen und Patienten eine Erstdiagnose im Stadium III oder IV aufwiesen, von denen wiederum 4454 eine Tumorsektion (alleinig oder gefolgt von systemischer Therapie oder Radiotherapie oder systemischer Therapie und Radiotherapie) erhalten haben. Die Obergrenze basiert auf einer retrospektiven Analyse aus Brasilien von Muller dos Santos et al. [24] zu Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor der Kopf-Hals-Region. In die Analyse wurden die

Daten zu Patientinnen und Patienten mit einem Tumor der Kopf-Hals-Region im Stadium III bis IVB eingeschlossen, die im Zeitraum von 2000 bis 2015 mit einer Radiotherapie behandelt wurden. Von 767 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region erhielten 342 eine Operation (definiert als Operation mit adjuvanter Radiotherapie oder adjuvanter Radiochemotherapie).

Übertragen auf die Anzahl aus Schritt 3 ermittelt der pU eine Anzahl von 3261 bis 4397 Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung im Stadium III bis IV.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit resezierbarer lokal fortgeschrittener Erkrankung

Der pU gibt an, dass er den durch die unterschiedliche Qualität der Quellen und den unterschiedlichen Bezug der Anteilswerte in den Schritten 5a und 5b entstandenen Unsicherheiten dahin gehend Rechnung trägt, indem er die breitestmögliche Spanne aus den Ergebnissen zu den Schritten 5a und 5b zugrunde legt. Damit weist er eine Anzahl von 3261 bis 5469 Patientinnen und Patienten mit resezierbarer lokal fortgeschrittener Erkrankung aus.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit PD-L1 (CPS $\geq$ 1) exprimierenden Tumoren

Den Anteil zu Patientinnen und Patienten mit PD-L1 (CPS $\geq$ 1) exprimierenden Tumoren entnimmt der pU aus Publikationen zu seinen Zulassungsstudien (KEYNOTE 040, 048, 412, 689) [25-28], die im Anwendungsgebiet Kopf-Hals-Karzinom in unterschiedlichen Therapiesettings durchgeführt wurden und in denen die PD-L1-Expression nach CPS dokumentiert wurde. Aus den Publikationen berechnet er die entsprechenden Anteile mit PD-L1 (CPS $\geq$ 1) und bestimmt hieraus einen gewichteten Mittelwert von 86,6 %. Übertragen auf den vorherigen Schritt gibt der pU eine Anzahl von 2825 bis 4738 Patientinnen und Patienten mit PD-L1 (CPS $\geq$ 1) exprimierenden Tumoren an.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten mit niedrigem (8a) oder hohem (8b1) postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist (8b2)

Um den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die ein niedriges oder hohes postoperatives Risikoprofil aufweisen, legt der pU folgende Unterscheidung fest: diejenigen mit einem als hoch eingeschätzten postoperativem Rezidivrisiko erhalten eine adjuvante Radiotherapie mit simultaner cisplatinhaltiger Chemotherapie, während diejenigen, deren Risiko als niedrig eingestuft wird, eine alleinige Radiotherapie erhalten.

Schritt 8a und 8b1: Patientinnen und Patienten mit niedrigem (8a) oder hohem (8b1) Risikoprofil

Angaben zum Anteil jener mit erhaltener Radiotherapie in Kombination mit oder ohne Chemotherapie liegen laut pU den 4 Quellen zugrunde, die er bereits in Schritt 5b herangezogen hat [21-24]. Für Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risikoprofil weist er

eine Anteilsspanne von 40,9 % bis 59,6 % aus (8a), für solche mit hohem Risikoprofil entsprechend eine Anteilsspanne von 40,4 % bis 59,1 % (8b1).

Diese Spannen ergeben sich ausschließlich aus den Quellen zur Auswertung von Daten der Cancer Research UK [21] und der retrospektiven Analyse aus Brasilien von Muller dos Santos et al. [24], die bereits in Schritt 5b zur Anteilsbestimmung ausgewählt wurden. Dem Datenauszug der Cancer Research UK [21] entnimmt der pU eine Anzahl von 3251 Patientinnen und Patienten im Stadium III oder IV, die im Zeitraum von 2013 bis 2022 eine Operation und eine Radiotherapie (n = 1938; 59,6 %) oder diese zusätzlich in Kombination mit einer systemischen Therapie (n = 1313; 40,4 %) erhalten haben. In der Analyse von Muller dos Santos et al. [24] erhielten 342 Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium III bis IVB eine Operation mit anschließender Radiotherapie (n = 140; 40,9 %) oder eine Operation mit anschließender Radiochemotherapie (n = 202; 59,1 %).

Der pU überträgt die oben genannten Anteilsspannen auf die Anzahlen aus Schritt 7 und weist eine Anzahl von 1157 bis 2824 Patientinnen und Patienten mit niedrigem (8a) bzw. eine Anzahl von 1141 bis 2798 Patientinnen und Patienten mit hohem (8b1) Risikoprofil aus.

Schritt 8b2: Patientinnen und Patienten mit hohem Risikoprofil, für die eine Therapie mit Cisplatin geeignet ist

Der pU legt einen Kongressbeitrag von Kuhnt et al. [22] zugrunde, dem er einen Anteil von 85,9 % für diejenigen Patientinnen und Patienten entnimmt, die im Rahmen ihrer postoperativen Radiochemotherapie Cisplatin erhalten haben. Der Kongressbeitrag basiert auf einer Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2), die der Quelle zufolge anonymisierte Abrechnungsdaten von ca. 4,5 Millionen GKV-Versicherten erfasst. Im Rahmen der retrospektiven Analyse wurden Erwachsene mit einem neu diagnostizierten Tumor der Kopf-Hals-Region eingeschlossen, bei denen unter anderem die Abfolge der erhaltenen Therapien untersucht wurde. Dabei wurden die Daten über den Zeitraum von 2016 bis 2020 herangezogen. Dem Kongressbeitrag ist zu entnehmen, dass von 1010 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 402 (39,8 %) primär operabel waren, von denen 192 (47,8 %) eine Operation mit nachfolgender Radiochemotherapie erhielten. Der pU gibt an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit cisplatinbasierter Radiochemotherapie bei 85,9 % liegt. Diesen überträgt er auf die Anzahl aus Schritt 8b1 und berechnet so eine Anzahl von 980 bis 2404 Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine Therapie mit Cisplatin geeignet ist.

Schritt 9: Summe aus den Schritten 8a und 8b2

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 8a und 8b2. Er gibt somit eine Anzahl von 2137 bis 5228 Patientinnen und Patienten mit niedrigem oder hohem

postoperativem Risikoprofil an, für die bei letztgenannter Patientengruppe eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist.

Schritt 10: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Fragestellung 1)

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil in Höhe von 89,2 % [29,30]. Übertragen auf die Anzahlen aus Schritt 9 gibt der pU eine Anzahl von 1907 bis 4666 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 an. Wie bereits in Abschnitt II 1.1 thematisiert, liefert der pU für Fragestellung 2 keine Patientenzahlen.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden ausschließlich die Angaben zur Fragestellung 1 bewertet, da der pU für Fragestellung 2 keine Angaben liefert. Insgesamt ist die Anzahl in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 1 unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz von Tumoren der Kopf-Hals-Region im Jahr 2025

Es ist darauf hinzuweisen, dass neue Daten des ZfKD in der Datenbankabfrage bis zum Jahr 2023 vorliegen, die nicht in die Prognoseberechnung des pU eingegangen sind. Mit Bezug auf die Zahlen für das Jahr 2023 gibt das ZfKD allerdings an, dass diese noch als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [31].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom

Der pU legt im Rahmen seiner Anteilsermittlung diverse Quellen zu den Landeskrebsregistern zugrunde. Dabei ist grundsätzlich anzumerken, dass diese teilweise nicht alle relevanten Tumorentitäten abdecken und zum Teil aggregierte Ergebnisse über mehrere Datenjahre darstellen [4-13]. Zudem ist sowohl den beiden vom pU zugrunde gelegten Landeskrebsregistern, die letztlich zur Bildung der Spanne beigetragen haben [4,7] als auch dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2021 – 2023“ [32] zu entnehmen, dass die Anteilswerte des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region in Abhängigkeit von der Tumorentität abweichen können. Bei einer gemeinsamen Betrachtung von Karzinomen der Kopf-Hals-Region ergibt sich demnach eine Unsicherheit.

Zu den Schritten 3 und 4: Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III oder IV (Schritt 3) bzw. mit Erstdiagnose im Stadium III bis IVA (Schritt 4)

Der pU berücksichtigt diejenigen Patientinnen und Patienten, die im Rahmen ihrer Erstdiagnose das Stadium III oder IV (und davon anteilig das Stadium III bis IVA) aufweisen. Durch dieses Vorgehen können allerdings diejenigen Patientinnen und Patienten

unberücksichtigt bleiben, die in einem früheren Stadium diagnostiziert werden und in das relevante Stadium progredieren.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der pU für die Berechnung der Anteilswerte aus den Landeskrebsregistern Patientinnen und Patienten aus der Grundgesamtheit ausschließt, für die keine Angaben zum Stadium verfügbar sind. Diese sind in Abhängigkeit der Quelle unterschiedlich hoch (circa 13,2 % bis 45,7 %) und weichen zudem auch je nach Tumorentität voneinander ab [5-7,11,14-19]. Der pU geht damit implizit davon aus, dass die Stadienverteilung bei dieser Patientengruppe identisch ist im Vergleich zur Gruppe mit Angaben zum Stadium. Es besteht Unsicherheit, inwieweit diese Annahme zutrifft. Analog zum vorherigen Schritt decken sowohl die Angaben aus den Landeskrebsregistern als auch der DKG-Jahresbericht – die letztlich zur Spannenbildung herangezogen werden – nicht alle relevanten Tumorentitäten ab und stellen bei einzelnen Landeskrebsregistern zusätzlich aggregierte Ergebnisse über mehrere Datenjahre dar [5-7,11,14-20]. Dies führt ebenfalls zu Unsicherheit.

Zu Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung im Stadium III bis IVA

Die mit Bezug auf die Schritte 3 und 4 aufgeführten Unsicherheiten hinsichtlich des Jahresberichts der DKG gelten auch für diesen Schritt.

Zu Schritt 5b: Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung im Stadium III bis IV

Die vom pU zugrunde gelegte Spanne ist mit Unsicherheit behaftet. Der Untergrenze, die der pU einer Auswertung der Cancer Research UK [21] entnimmt, liegen keine Angaben zur Histologie vor. Zudem ergibt sich bei eigener Berechnung ein geringfügig abweichender Anteilswert von 39,15 %. Die Analyse aus Brasilien von Muller dos Santos et al. [24], die der pU für die Obergrenze heranzieht, basiert abweichend von den Angaben des pU nicht auf Patientinnen und Patienten mit Stadium III bis IV, sondern schließt ausschließlich solche mit Stadium III bis IVB ein, die im Rahmen der Analyse als lokal fortgeschrittene Erkrankung definiert wurden. Zudem handelt es sich um einen teilweise weit zurückliegenden Untersuchungszeitraum (2000 bis 2015) und es ist unklar, inwieweit die Daten auf den heutigen Versorgungskontext übertragbar sind. Hinzukommend wurden hier im Gegensatz zur Auswertung der Cancer Research UK [21] nur diejenigen Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen, die mindestens 1 Radiotherapie erhalten haben. Insgesamt ist die Obergrenze als unsicher zu bewerten, die insbesondere aufgrund des Ausschlusses von Patientinnen und Patienten mit Stadium IVC auf eine fragliche Übertragbarkeit auf Schritt 3 hindeutet.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit PD-L1 (CPS $\geq$ 1) exprimierenden Tumoren

Die vom pU herangezogenen Zulassungsstudien (KEYNOTE 040, 048, 412, 689) [25-28] schließen fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 ein. Demnach bleibt unklar, ob sich die entsprechenden Anteilswerte auch auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS $\geq$ 2 übertragen lassen bzw. ob diese abweichen. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass es aufgrund der spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien fraglich ist, inwiefern herangezogene Anteile auf das Versorgungsgeschehen außerhalb bestimmter klinischer Studien übertragbar sind.

Zu Schritt 8: Patientinnen und Patienten mit niedrigem (8a) oder hohem (8b1) postoperativem Risikoprofil

Zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit niedrigem oder hohem postoperativem Risikoprofil greift der pU erneut auf Publikationen der Cancer Research UK mit Daten aus England [21] und Brasilien [24] zurück. Neben den bereits in der Bewertung zu Schritt 5b adressierten Unsicherheiten ist auf Folgendes hinzuweisen: der pU überträgt die Anteilsspannen zu Schritt 8a und 8b1 so auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 7, dass sich die entsprechenden Unter- bzw. Obergrenzen zu einem Wert von kleiner bzw. größer als 100 % addieren lassen (Summe aus 8a und 8b1: 81,3 % bis 118,7 %, eigene Berechnung). In Summe führt das Vorgehen des pU bezogen auf die Angaben in Schritt 7 zu einer Unterschätzung der Untergrenze und einer Überschätzung der Obergrenze.

Zu Schritt 8b2: Patientinnen und Patienten mit hohem Risikoprofil, für die eine Therapie mit Cisplatin geeignet ist

Der Anteilswert, den der pU zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit hohem Risikoprofil und Eignung für eine cisplatinbasierte Therapie dem Kongressbeitrag von Kuhnt et al. [22] entnimmt, ist mit Unsicherheit behaftet. Der Publikation von Hering et al. (2025) [33], die sich auf dieselbe WIG2-Analyse bezieht, ist zu entnehmen, dass von den 192 Patientinnen und Patienten mit Operation und nachfolgender Radiochemotherapie bei nur 92 Patientinnen und Patienten (47,8 %) Angaben zur exakten systemischen Therapie vorlagen, von denen 79 (85,9 %) Cisplatin erhielten. Wie auch vom pU adressiert führt die niedrige Anzahl an Patientinnen und Patienten zu Unsicherheit und es bleibt offen, inwieweit sich der Anteilswert ändern würde, wenn auch Angaben zu den restlichen 52,2 % Patientinnen und Patienten vorgelegen hätten.

Neuberechnung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im Folgenden wird auf Grundlage der Quellen des pU und der Anmerkungen zur Untergrenze in Schritt 5b sowie der Anteilsspannen in den Schritten 8a und 8b1 eine Anpassung von Anteilswerten in der vorliegenden Herleitung vorgeschlagen sowie Patientenzahlen für die Fragestellung 2 berechnet:

- Wie in der Bewertung zu Schritt 5b beschrieben, ergibt sich nach eigener Berechnung für die Untergrenze ein Anteilswert von 39,15 % (Angabe des pU: 38,8 %), der nachfolgend zugrunde gelegt wird.
- Aufgrund der nicht sachgerechten Übertragung der Anteilsspannen in den Schritten 8a und 8b1 wird auf die Bildung eines gewichteten Mittelwerts auf Basis der vom pU zugrunde gelegten Quellen zurückgegriffen [21,24]. Hieraus ergibt sich ein Anteil von 57,8 % für Patientinnen und Patienten mit niedrigem postoperativen Risikoprofil (Schritt 8a) und entsprechend ein Anteil von 42,2 % für Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativen Risikoprofil (Schritt 8b1).
- Gleichzeitig werden die Angaben in allen übrigen Schritten beibehalten.

Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 2395 bis 3982 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Fragestellung 1. Es ist zu beachten, dass auch diese Patientenzahlen Unsicherheiten unterliegen (siehe hierzu Bewertung in Abschnitt II 1.3.2).

Unter Zugrundelegung der oben aufgeführten Anpassungen lässt sich für Fragestellung 2 (Patientengruppe mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist) eine Anzahl von 151 bis 252 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnen. Insgesamt ergibt sich im Rahmen dieser Neuberechnung eine Anzahl von 2546 bis 4233 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Wie im obigen Abschnitt beschrieben, bleiben die Unsicherheiten, die im Rahmen der Bewertung in Abschnitt II 1.3.2 aufgeführt wurden, weiterhin bestehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zu seinem obigen Vorgehen zur Bestimmung der prognostizierten Inzidenz (siehe dort Schritt 1 in Abschnitt II 1.3.1 und die dazugehörige Bewertung in Abschnitt II 1.3.2) prognostiziert der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit einem Tumor der Kopf-Hals-Region bis zum Jahr 2030 und verwendet diese als Ausgangsbasis für die von ihm vorgelegten Herleitungsschritte mit den identischen Anteilswerten (siehe Flowchart und Beschreibung des Vorgehens in Abschnitt II 1.3.1) an. Ausgehend vom Jahr 2025 ergibt die Schätzung des pU für das Jahr 2030 eine leicht gesunkene Anzahl von 1811 bis 4432 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 1.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, davon:	k. A.	Es liegen hierzu in Modul 3 A keine Angaben vor. Auf Grundlage der Quellen des pU ergibt sich im Rahmen einer eigenen Berechnung eine Anzahl von 2546 bis 4233 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ^b .
	mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil; neoadjuvante und adjuvante Therapie ^c (Fragestellung 1)	1907–4666	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher. Eine eigene Berechnung ergibt eine Anzahl von 2395 bis 3982 Patientinnen und Patienten ^b .
	mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie ^c (Fragestellung 2)	k. A.	Es liegen hierzu in Modul 3 A keine Angaben vor. Eine eigene Berechnung ergibt eine Anzahl von 151 bis 252 Patientinnen und Patienten ^b .
a. Angabe des pU b. siehe hierzu die Ausführungen in Abschnitt II 1.3.2 zu „Neuberechnung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation“. Die Angaben unterliegen Unsicherheiten. c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass vom Begriff der lokal fortgeschrittenen Erkrankung Tumore in den Stadien III bis IVA umfasst sind. CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

Erwachsene 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 (Fragestellung 1):

- Ein Therapieschema bestehend aus
 - einer Operation (Tumorresektion)
 - gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von:
 - adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und
 - adjuvanter Radiotherapie.

Erwachsene 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 (Fragestellung 2):

- Ein Therapieschema bestehend aus
 - einer Operation (Tumorresektion)
 - gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie mit:
 - Mitomycin + 5-Fluorouracil (5-FU) oder
 - Carboplatin + 5-FU oder
 - Docetaxel.

Der pU liefert in Modul 3 A keine Angaben zu den Kosten für die Fragestellung 2, weswegen sich die nachfolgende Kommentierung ausschließlich auf die Angaben des pU für die Fragestellung 1 bezieht.

Für die Angaben zur Radiotherapie wurden dem pU zufolge verschiedene Leitlinien bzw. Empfehlungen [34-37] herangezogen. Zudem zieht der pU die Zulassungsstudie KEYNOTE-689 [1] für die Angaben zur Radiochemotherapie mit Cisplatin heran. Für die vorliegende Bewertung werden die Angaben des pU mit diesen Quellen abgeglichen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Kombinationstherapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Pembrolizumab als Monotherapie stimmen mit den Angaben der Fachinformation [1] überein. Demnach wird Pembrolizumab entweder 1-mal alle 3 Wochen für 2 Zyklen oder 1-mal für insgesamt 1 Zyklus verabreicht.

Adjuvante Behandlungsphase

Für Pembrolizumab geht der pU in der Adjuvanz in Kombination mit einer Radiotherapie bzw. einer Radiochemotherapie mit Cisplatin bzw. für die nachfolgende Monotherapie von einer Gabe 1-mal alle 3 Wochen für insgesamt 15 Zyklen bzw. von einer Gabe 1-mal alle 6 Wochen für insgesamt 8 Zyklen aus.

Für Cisplatin im Rahmen der Radiochemotherapie geht der pU von einer Gabe 1-mal alle 3 Wochen für insgesamt 3 Zyklen aus. Dies ist auf Basis der Angaben in der Fachinformation für Pembrolizumab [1] bzw. für Cisplatin (mit Bezug zur Zulassungsstudie in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab [1]) nachvollziehbar.

Für die Behandlungsdauer und den Behandlungsmodus der Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie mit Cisplatin verweist der pU auf die oben erwähnten Leitlinien bzw. Empfehlungen [34-37]. Auf Basis der Quellen geht der pU von einer konventionellen Fraktionierung in 5 Einzeldosen von 1,8 bzw. 2,0 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 60 bis 70 Gy aus und gibt eine Behandlungsdauer von insgesamt 6 bis 7 Wochen an. Dies ist auf Basis der Angaben in den Leitlinien bzw. Empfehlungen [34-37] grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei Zugrundelegung von 30 Behandlungstagen (5 Einzeldosen über 6 Wochen) und einer Fraktionierung von 1,8 Gy eine Gesamtdosis von 54 Gy erreicht wird, welche u. a auch in verschiedenen Leitlinien genannt wird [35,36].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adjuvante Behandlungsphase

Für die Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie mit Cisplatin macht der pU analoge Angaben zu den Angaben im Kontext der zu bewertenden Kombinationstherapie. Dementsprechend geht er für Cisplatin von einer Gabe 1-mal alle 3 Wochen für insgesamt 3 Zyklen aus. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Leitlinien bzw. Empfehlungen auch eine Cisplatin Gabe 1-mal pro Woche parallel zur Radiotherapie möglich ist [34,35]. Für die Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie geht er von einer konventionellen Fraktionierung in 5 Einzeldosen von 1,8 bzw. 2,0 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 60 bis 70 Gy aus und gibt eine Behandlungsdauer von insgesamt 6 bis 7 Wochen an. Dies ist auf Basis der oben genannten

Quellen [1,34-37] grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist auch in diesem Fall darauf hinzuweisen, dass bei Zugrundelegung von 30 Behandlungstagen (5 Einzeldosen über 6 Wochen) und einer Fraktionierung von 1,8 Gy eine Gesamtdosis von 54 Gy erreicht wird, die jedoch in verschiedenen Leitlinien genannt wird [35,36].

II 2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Cisplatin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von 1,91 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [38]. Dies ist nachvollziehbar.

Zu bewertende Kombinationstherapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU zu Pembrolizumab als Monotherapie decken sich mit den Angaben der Fachinformation [1]. Demnach wird Pembrolizumab in einer Dosierung pro Behandlungstag von 200 mg (1-mal alle 3 Wochen) bzw. in einer Dosierung von 400 mg (1-malig) verabreicht.

Adjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiotherapie bzw. einer Radiochemotherapie mit Cisplatin in der Adjuvanz bzw. für die nachfolgende Monotherapie decken sich mit den Angaben der Fachinformation [1] bzw. dem dortigen Abschnitt 5.1. Demnach wird Pembrolizumab in einer Dosierung pro Behandlungstag von 200 mg (1-mal alle 3 Wochen) bzw. in einer Dosierung von 400 mg (1-mal alle 6 Wochen) verabreicht.

Für Cisplatin in der Adjuvanz geht der pU von einer Dosierung pro Behandlungstag von 100 mg/m² KOF aus.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Adjuvante Behandlungsphase

Für Cisplatin (als Bestandteil einer Radiochemotherapie) setzt der pU analog zum Verbrauch der zu bewertenden Kombinationstherapie pro Behandlungstag eine Dosierung von 100 mg/m² KOF an. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass Cisplatin alternativ 1-mal pro Woche (siehe Abschnitt II 2.1) mit einer Dosierung von 40 mg/m² verabreicht werden kann.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab und Cisplatin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie geht der pU von einem ambulanten Setting aus. Für die Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie gibt der pU 1-mal pro Behandlungsfall die Ziffern 25211, 25215, 25342, 25343, 34420 oder 34422 und 37302 gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) an (Stand: 3. Quartal 2025). Zudem setzt der pU die EBM-Ziffer 25321 je Bestrahlungssitzung an [39]. Mit Ausnahme des Ansetzens der Ziffer 37302, deren obligater Leistungsinhalt die Koordination einer palliativmedizinischen Versorgung vorschreibt, ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

Für Pembrolizumab veranschlagt der pU vor Behandlungsbeginn Kosten für die Diagnostik der PD-L1-Expression. Es ist möglich, dass die Diagnostik auf das Vorliegen einer PD-L1-Expression für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der PD-L1-Expressionsstatus bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen. Zudem setzt er die EBM-Ziffer 02100 für Infusionen mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten an. Dies ist nachvollziehbar.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung mit Natriumchloridlösung (0,9 %). Das Ansetzen dieser Leistung ist grundsätzlich nachvollziehbar, wobei der pU für die obere Grenze einen zu hohen Verbrauch und damit zu hohe Gesamtkosten ausweist. Außerdem setzt er die EBM-Ziffer 02101 für Infusionen mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten an. Hierfür können jedoch aufgrund der langen Infusionszeiten abweichende Ziffern gemäß dem EBM abgerechnet werden, die zu höheren Kosten führen. Zudem berücksichtigt der pU nicht die Kosten für eine forcierte Diurese sowie die Überwachung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen, die gemäß der Fachinformation von Cisplatin [40] jedoch zu berücksichtigen wären.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [41]. Es ist darauf hinzuweisen, dass für Cisplatin – im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie – in der adjuvanten Behandlungsphase die Kosten gemäß Hilfstaxe aufgrund einer höheren Anzahl an Gaben (siehe Abschnitt II 2.1) höher liegen können.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Kombinationstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zu bewertenden Kombinationstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Neoadjuvante Behandlungsphase

Der pU ermittelt für Pembrolizumab als Monotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 9504,65 € (6-wöchentliche Anwendung) bzw. von 9612,95 € (3-wöchentliche Anwendung). Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.

Adjuvante Behandlungsphase

Der pU ermittelt für Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiotherapie und eine nachfolgende Monotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 76 435,84 € bis 77 030,74 € (3-wöchentliche Anwendung) bzw. von 80 358,13 € bis 80 953,03 € (6-wöchentliche Anwendung). Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, unter denen der pU im Rahmen der Jahrestherapiekosten die Kosten für die Radiotherapie angibt, liegen bei dem vom pU veranschlagten Behandlungsmodus in einer plausiblen Größenordnung (siehe Abschnitt II 2.3). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

Für Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie mit Cisplatin und eine nachfolgende Monotherapie ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 77 247,56 € bis 77 874,17 € (3-wöchentliche Anwendung) bzw. von 81 169,85 € bis 81 796,46 € (6-wöchentliche Anwendung). Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind insgesamt – unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus für die Radiotherapie – unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten für die Radiochemotherapie in Kombination mit Cisplatin Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen. Für die alleinige Radiotherapie beinhalten die Jahrestherapiekosten ausschließlich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Adjuvante Behandlungsphase

Der pU ermittelt für die Radiotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 4605,49 € bis 5200,39 €. Die Angaben des pU sind unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus in einer plausiblen Größenordnung (siehe Abschnitt II 2.3).

Für die Radiochemotherapie in Kombination mit Cisplatin ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 5417,21 € bis 6043,82 €. Die Arzneimittelkosten von Cisplatin sind unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus von Cisplatin (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind insgesamt – unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus für die Radiotherapie – unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Neoadjuvant						
Pembrolizumab (3-wöchentliche Anwendung)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren	9360,78	52,17	200,00	9612,95	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Pembrolizumab (6-wöchentliche Anwendung)		9360,78	43,87	100,00	9504,65	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Adjuvant^b						
Pembrolizumab (3-wöchentliche Anwendung) + Radiotherapie	erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren	70 205,85	4729,99–5324,89 ^c	1500,00	76 435,84–77 030,74	Die Arzneimittelkosten sind plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, unter dem vom pU veranschlagten Behandlungsmodus, in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pembrolizumab (6-wöchentliche Anwendung) + Radiotherapie		74 886,24	4671,89–5266,79 ^c	800,00	80 358,13–80 953,03	
Pembrolizumab (3-wöchentliche Anwendung) + Radiotherapie + Cisplatin		70 636,17	4811,39–5438,00 ^c	1800,00	77 247,56–77 874,17	Die Arzneimittelkosten sind plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind insgesamt – unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus für die Radiotherapie – unterschätzt. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pembrolizumab (6-wöchentliche Anwendung) + Radiotherapie + Cisplatin		75 316,56	4753,29–5379,90 ^c	1100,00	81 169,85–81 796,46	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Adjuvant						
Radiotherapie	erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der	0	4605,49–5200,39 ^c	0	4605,49–5200,39	Die Jahrestherapiekosten sind unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus in der Größenordnung plausibel.
Radiotherapie + Cisplatin	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 (Fragestellung 1)	430,32	4686,89–5313,50 ^c	300,00	5417,21–6043,82	Die Arzneimittelkosten von Cisplatin sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind insgesamt – unter Berücksichtigung des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus für die Radiotherapie – unterschätzt. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Mitomycin + 5-FU	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 (Fragestellung 2)	keine Angabe				Der pU macht keine Angaben.
Carboplatin + 5-FU		keine Angabe				
Docetaxel		keine Angabe				

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU b. In der Adjuvantz wird anschließend an die Kombinationstherapie Pembrolizumab weiter als Monotherapie verabreicht. c. Kosten der Radiotherapie enthalten. 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU merkt an, dass davon auszugehen sei, dass aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht alle Patientinnen und Patienten mit Pembrolizumab behandelt werden können. Er nimmt jedoch keine Quantifizierung der Versorgungsanteile vor. Des Weiteren sei eine Differenzierung nach einer ambulanten oder stationären Versorgung mit Pembrolizumab aufgrund nicht vorhandener geeigneter Daten zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation: KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2025 [Zugriff: 05.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage, Diagnose: Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Nasenhöhle und Mittelohr (C30), Nasennebenhöhle (C31), Kehlkopf (C32) – Inzidenz (Fallzahlen, Rohe und Altersstandardisierte Rate), Mortalität (Fallzahlen, Rohe und Altersstandardisierte Rate). Letzte Aktualisierung: 05. September [online]. 2024 [Zugriff: 30.09.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2070. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung – BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) [online]. 2025 [Zugriff: 30.09.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-06>.
4. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg, Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2015-2021: Mund und Rachen (ICD-10 C00 - C14); Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologiegruppen, Datenstand 1. Juni [online]. 2023 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: <https://krebsregister-bw.de/CARESS/index.html#/diagnoses/tumordata/histology-groups>.
5. Bayerisches Krebsregister. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019 [online]. 2023 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: https://www.bestellen.bayern.de/shoplink/igl_ges_00114.htm.
6. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2023. Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2020. 1. Ausgabe [online]. 2023. URL: <https://hessisches-krebsregister.de/media/krebsbericht2023.pdf>.
7. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2025. Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2023. 2. Ausgabe [online]. 2025 [Zugriff: 16.09.2025]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/krebs_in_hessen_2025.pdf.
8. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister. Interaktiver Bericht Berlin: Diagnosegruppen 2017-2022: Mundbereich (C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2); Speicheldrüsen (C07, C08); Naso-, Oro- bis Hypopharynx (C01, C09-C14 ohne C14.8); Nase, NNH und Mittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologiegruppen. Datenstand 31. Juli [online]. 2024 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: <https://kkrrbb.de/behandlungsort-berlin/>.

9. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister. Interaktiver Bericht Brandenburg: Diagnosegruppen 2017-2022: Mundbereich (C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2); Speicheldrüsen (C07, C08); Naso-, Oro- bis Hypopharynx (C01, C09-C14 ohne C14.8); Nase, NNH und Mittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologiegruppen. Datenstand 31. Juli [online]. 2024 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: <https://kkrb.de/behandlungsort-brandenburg/>.
10. Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen, Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2019-2023: Mund und Rachen (ICD-10 C00-C14); Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologiegruppen. Datenstand 01. Juli [online]. 2025 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/diagnoses/overview>.
11. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Onkologie-Monitor Rheinland-Pfalz, Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2016-2022: Mund und Rachen (ICD-10 C00 - C14); Nasenhöhle und Mittelohr (C30); Nasennebenhöhle (C31); Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologie. Datenstand 01. Mai [online]. 2025 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: <https://onkologie-monitor.idg-rlp.de/app/onkologiemonitor>.
12. Krebsregister Schleswig-Holstein. Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2014-2023: Mund und Rachen (ICD-10 C00 - C14); Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologische Häufigkeitsverteilung. Datenstand 06. Januar [online]. 2025 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/iWOB/index.html#/diagnoses/tumordata/histology-groups>.
13. Landeskrebsregister N. R. W. Krebs in Nordrhein-Westfalen, Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2022: Mund und Rachen (ICD-10 C00 - C14); Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologiegruppen. Datenstand 4. Juli [online]. 2025 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/diagnoses/overview>.
14. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Schubert-Fritschle G et al. Das invasive Kopf-Hals-Karzinom – Daten eines populationsbezogenen klinischen Krebsregisters, Deutscher Krebsskongress [online]. 2016 [Zugriff: 20.01.2025]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C0032_90_20160309_invKopfHalsPoster.pdf.
15. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister. Interaktiver Bericht Berlin: Diagnosegruppen 2017-2022: Mundbereich (C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2); Speicheldrüsen (C07, C08); Naso-, Oro- bis Hypopharynx (C01, C09-C14 ohne C14.8); Nase, NNH und Mittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: UICC-Stadium. Datenstand 31. Juli [online]. 2024 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: <https://kkrb.de/behandlungsort-berlin/>.

16. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister. Interaktiver Bericht Brandenburg: Diagnosegruppen 2017-2022: Mundbereich (C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2); Speicheldrüsen (C07, C08); Naso-, Oro- bis Hypopharynx (C01, C09-C14 ohne C14.8); Nase, NNH und Mittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: UICC-Stadium. Datenstand 31. Juli [online]. 2024 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: <https://kkrb.de/behandlungsort-brandenburg/>.
17. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016 [online]. 2020 [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.
18. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2017-2022: Mundbereich (C00,C02-C06 ohne C00.0-C00.2); Große Speicheldrüsen(C07-C08); Naso-, Oro-,Hypopharynx (C01,C09-C14 ohne C14.8); Nase, NNH undMittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (C32). Tumordaten: UICC-Stadium. Datenstand: 01. Oktober [online]. 2024 [Zugriff: 18.09.2025]. URL: <https://kr-mv-interaktiv.med.uni-greifswald.de/interaktiverBericht/>.
19. Landeskrebsregister Thüringen. Krebs in Thüringen - Bericht über das Krebsgeschehen im Jahr 2022 [online]. 2025 [Zugriff: 12.10.2025]. URL: https://www.lkrt.de/documents/27/LKRT_Krebs_in_Thueringen_2024.pdf.
20. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2025. Jahresbericht der zertifizierten Kopf-Hals-Tumor-Zentren. Auditjahr 2024/ Kennzahlenjahr 2023 [online]. 2025 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/unsere-themen/zertifizierung/jahresberichte-zertifizierter-zentren?file=files/content/unsere-themen/zertifizierung/jahresberichte/kopf-hals-tumor-zentren/qualitaetsindikatoren_kopf-hals-tumoren_2025-a1_250825.pdf&cid=638.
21. Cancer Research. Treatment Data Hub: Treatment Breakdown - Factor of Interest by Treatment Combination. Factor of Interest: Stage at Diagnosis. Cancer Site: Head and Neck. Year: 2013-2022. Proportion and number of cancers diagnosed in England recorded as receiving SACT, radiotherapy or tumour resection as part of the primary course of treatment following a diagnosis. Last reviewed in June [online]. 2025 [Zugriff: 23.09.2025]. URL: <https://crukancerintelligence.shinyapps.io/Treatment/>.
22. Kuhnt T, Kossack N, Richter LM et al. Real-world treatment patterns and survival outcomes associated with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN): a German claims data analysis. Presented at the ESMO Annual Congress, 13-17 September 2024; Barcelona, Spain. ESMO Annual Congress 2024.
23. Lee YG, Kang EJ, Keam B et al. Treatment strategy and outcomes in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a nationwide retrospective cohort study (KCSG HN13-01). BMC Cancer 2020; 20(1): 813. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07297-z>.

24. Muller dos Santos F, Arruda Viani G, Fernandes Pavoni J. Evaluation of survival of patients with locally advanced head and neck cancer treated in a single center. *Braz J Otorhinolaryngol* 2021; 87(1): 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.06.006>.
25. 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* 2019; 394(10212): 1915-1928. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7).
26. 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(10167): 156-167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31999-8).
27. Machiels JP, Tao Y, Licitra L et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024; 25(5): 572-587. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00100-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00100-1).
28. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2025; 393(1): 37-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2415434>.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar – August 2025. Stand. 28. August [online]. 2025 [Zugriff: 22.09.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_August_2025.pdf.
30. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stand: 11. Juli [online]. 2025 [Zugriff: 22.09.2025]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html?view=main[Print]).
31. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 26.01.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
32. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021-2023 [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?blob=publicationFile.

33. Hering K, Kuhnt T, Kossack N et al. Real-world treatment patterns and survival outcomes in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck in Germany using claims data. *Front Oncol* 2025; 15: 1547311.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1547311>.
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Stand: Oktober [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopf-hals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html>.
35. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Version 1.1, Stand: November [online]. 2019. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Version1.1/LL_Larynxkarzinom_Langversion_1.1.pdf.
36. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Version 3.0, Stand: März [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version_3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
37. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, Version 1.0, Stand: März [online]. 2024 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-und Hypopharynxkarzinom/LL Oro- und Hypopharynxkarzinom Langversion 1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-und_Hypopharynxkarzinom/LL_Oro-und_Hypopharynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf).
38. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
39. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal [online]. 2025. URL: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.
40. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2023.
41. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).