

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

Addendum zum Projekt A25-148
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-41

Version: 1.0

Stand: 30.04.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2227

DOI: 10.60584/A26-41

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, neoadjuvant und adjuvant) –
Addendum zum Projekt A25-148

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.04.2026

Interne Projektnummer

A26-41

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-41>

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); Addendum zum Projekt A25-148 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-41>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Leo Padva
- Moritz Felsch
- Philip Kranz
- Ulrike Seay

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachbeobachtungsdauer weiterhin unzureichend	3
2.2 EFS-Analysen unabhängig von der Nachbeobachtungsdauer nur eingeschränkt interpretierbar	4
2.3 Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben.....	8
2.4 Zusammenfassung.....	10
3 Literatur	11
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zum ereignisfreien Überleben	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zur Nachbeobachtungszeit nach Therapieende – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	3
Tabelle 2: Ergebnisse (EFS) – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt ereignisfreies Überleben gemäß BICR der Studie KEYNOTE 689.....	13
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Post-hoc adaptiertes ereignisfreies Überleben – Sensitivitätsanalyse 2 der Studie KEYNOTE 689.....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BICR	Blinded Independent Central Review
CPS	Combined Positive Score
EFS	ereignisfreies Überleben
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PD-L1	Programmed Cell-Death-Ligand 1
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.04.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-148 (Pembrolizumab [Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, neoadjuvant und adjuvant] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden, im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Alle nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS):
 - Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt „Post-hoc adaptiertes EFS“
 - Sensitivitätsanalysen 1 bis 3 zum EFS: jeweils Ergebnisse und Einzelkomponenten
 - Übersicht der Nachbeobachtungszeit nach Therapieende

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab 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]) wurde die Studie KEYNOTE 689 herangezogen. Eine ausführliche Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A25-148 [1].

Wie in der Dossierbewertung A25-148 beschrieben, stellt das Scheitern des kurativen Therapieansatzes einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Die vom pU vorgelegten Analysen zum EFS waren jedoch nicht geeignet, den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und wurden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies war zum einen maßgeblich darin begründet, dass die Beobachtungsdauer zum vorgelegten Datenschnitt zu kurz war. Zum anderen wichen die dargestellten qualifizierenden Ereignisse von den präspezifizierten Ereignissen zum EFS ab und es war nicht sichergestellt, dass die eingehende Teilkomponente lokale Progression zwangsläufig das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbildet. Außerdem fehlten Angaben dazu, wie die 34 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die die Therapie nach der Randomisierung nicht begonnen haben, in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU zusätzliche Angaben zur Nachbeobachtungsdauer und den qualifizierenden Ereignissen sowie 3 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt EFS vorgelegt. Nachfolgend werden die vom pU nachgereichten Daten auftragsgemäß bewertet.

2.1 Nachbeobachtungsdauer weiterhin unzureichend

Tabelle 1: Angaben zur Nachbeobachtungszeit nach Therapieende – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin

Studie Dauer Studienphase	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin N = 345	Radiotherapie ± Cisplatin N = 300
KEYNOTE 689		
theoretisch maximale Nachbeobachtungsdauer nach Therapieende [Monate] ^{a, b}		
Median [Q1; Q3]	30,9 [16,9; 44,8]	33,7 [19,7; 49,2]
[Min; Max]	[0,02; 64,7]	[2,1; 66,3]
Mittelwert (SD)	30,7 (17,4)	34,6 (17,0)
tatsächliche Nachbeobachtungsdauer nach Therapieende [Monate] ^{b, c}		
Median [Q1; Q3]	20,3 [7,7; 36,3]	21,0 [10,5; 37,8]
[Min; Max]	[0,02; 63,3]	[0,02; 66,3]
Mittelwert (SD)	22,9 (17,4)	24,9 (17,9)
a. berechnet als Zeit von der letzten Behandlung bis Datenbankschluss b. eigene Berechnung c. berechnet als Zeit von der letzten Behandlung bis zum Tod, letzten Kontakt oder Datenbankschluss, wenn die Patientin bzw. der Patient noch lebte Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Der pU legt Angaben zur theoretisch maximalen Nachbeobachtungsdauer (Zeit von der letzten Behandlung bis Datenbankschluss) und der tatsächlichen Nachbeobachtungsdauer nach Therapieende (Zeit von der letzten Behandlung bis zum Tod, letzten Kontakt oder Datenbankschluss, wenn die Patientin bzw. der Patient noch lebte) vor (siehe Tabelle 1). Für die Bewertung, ob die Nachbeobachtungsdauer in der Studie KEYNOTE 689 ausreichend ist, um den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes hinreichend sicher beurteilen zu können, ist die theoretisch maximale Nachbeobachtungsdauer maßgeblich. Sie gibt die Nachbeobachtungsdauer vom Ende der Therapie bis zum Datenbankschluss unabhängig vom Auftreten qualifizierender Ereignisse (wie z. B. Tod) an.

Gemäß Leitlinien tritt im vorliegenden Anwendungsgebiet der Großteil der Rezidive innerhalb eines Hochrisikozeitraums von 2 Jahren nach Abschluss der Initialtherapie auf [4-7]. In den vom pU vorgelegten Auswertungen liegt das 1. Quartil für die theoretisch maximale Nachbeobachtungsdauer bei 16,9 Monaten im Interventionsarm und 19,7 Monaten im Vergleichsarm. Das heißt, mindestens 25 % der Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 689 wurden deutlich kürzer als 2 Jahre nach Therapieende nachbeobachtet. Der

Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven ist damit für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nicht abgedeckt. Wie viele Patientinnen und Patienten das genau betrifft, kann auf Basis der vorliegenden Angaben jedoch nicht abgeschätzt werden. Es ist zudem anzumerken, dass die randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten (3 im Interventionsarm vs. 34 im Vergleichsarm) in den Angaben zur Nachbeobachtungsdauer unberücksichtigt bleiben.

Die vom pU nachgereichten Angaben bestätigen somit die Einschätzung aus der Dossierbewertung A25-148, dass die Ergebnisse zum EFS aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungszeit nicht geeignet sind, den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes hinreichend sicher abzubilden.

2.2 EFS-Analysen unabhängig von der Nachbeobachtungsdauer nur eingeschränkt interpretierbar

Der pU legte in seinem Dossier [3] Auswertungen des Endpunkts EFS gemäß Blinded Independent Central Review (BICR; vom pU als Hauptanalyse bezeichnet) sowie gemäß Prüfarzt (wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da nur geringfügige Abweichungen zur Auswertung mittels BICR bestehen) mit folgenden qualifizierenden Ereignissen vor:

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

Zudem legte der pU Auswertungen vor, die er als Post-hoc adaptiertes EFS gemäß BICR bezeichnet. Diese umfassen neben den zuvor genannten qualifizierenden Ereignissen zusätzlich die beiden Komponenten:

- keine R0-Resektion
- keine Operation

Aus den vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen ging nicht hervor, ob das qualifizierende Ereignis „lokale Progression“ die kurativ intendierte Operation oder die anschließende Strahlentherapie verhindert hat und damit das Scheitern der kurativen Therapiestrategie anzeigt. Zudem wichen die dargestellten qualifizierenden Ereignisse von den präspezifizierten Ereignissen im Endpunkt EFS gemäß Studienprotokoll ab. Somit blieb unklar, wie die in der Studie gemäß Studienprotokoll erhobenen qualifizierenden Ereignisse den dargestellten qualifizierenden Ereignissen zugeordnet wurden. Darüber hinaus machte der pU keine Angaben dazu, wie 34 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die die

Therapie nach der Randomisierung nicht begonnen haben, in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

Nachgereichte Angaben zu den im Dossier dargestellten Auswertungen zum EFS gemäß BICR

Im Rahmen seiner Stellungnahme stellt der pU klar, dass die mit Amendment 8 (07.09.2023) des Studienprotokolls eingeführte Komponente des Endpunkts EFS „eine radiologische Krankheitsprogression während der neoadjuvanten Phase, die eine Operation verhindert“ einheitlich und uneingeschränkt auf den gesamten Datensatz – also unabhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses der Patientinnen und Patienten – angewendet wurde. Eine radiologische Krankheitsprogression während der neoadjuvanten Phase (sofern sie eine kurativ intendierte Operation nicht verhindert) wurde laut pU nicht als Ereignis gewertet. Das ist sachgerecht.

Es besteht allerdings weiterhin eine Diskrepanz zwischen den laut Studienprotokoll erhobenen und im Dossier dargestellten qualifizierenden Ereignissen im Endpunkt EFS gemäß BICR. Darüber hinaus fehlt eine detaillierte Aufbereitung der qualifizierenden Ereignisse analog zu den Post-hoc adaptierten EFS-Analysen (siehe dazu weiter unten). Explizite Angaben zum Umgang mit den Patientinnen und Patienten in den Analysen, die die Therapie nach der Randomisierung nicht begonnen haben, fehlen weiterhin. Die Ergebnisse dieser Analyse werden in Abschnitt 2.3 beschrieben.

Im Dossier dargestelltes Post-hoc adaptiertes EFS und nachgereichte Sensitivitätsanalysen zum Post-hoc adaptieren EFS 1 bis 3

Zu der im Dossier vorgelegten und als Post-hoc adaptiertes EFS bezeichneten Analyse führt der pU in seiner Stellungnahme aus, dass die randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten (3 im Interventionsarm vs. 34 im Vergleichsarm) als qualifizierendes Ereignis „Keine Operation“ zum Randomisierungszeitpunkt gewertet wurden. Dies ist nicht sachgerecht, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass bei all diesen Patientinnen und Patienten keine Operation durchgeführt wurde und der kurative Therapieansatz somit gescheitert ist. Das zeigt sich auch daran, dass ein Teil dieser Patientinnen und Patienten außerhalb der Studie eine Operation erhalten hat bzw. weitere Informationen zum Krankheitsverlauf vorliegen und diese entsprechend in den Analysen berücksichtigt werden können (siehe dazu weiter unten Endpunkt Post-hoc adaptiertes ereignisfreies Überleben – Sensitivitätsanalyse 2). Durch die deutliche Imbalance zwischen Interventions- und Vergleichsarm bei den Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt wurden, führt die Annahme eines Ereignisses zum Randomisierungszeitpunkt zudem zu einem unfairen Vergleich. Der im Dossier dargestellte Endpunkt Post-hoc adaptiertes EFS ist somit nicht geeignet und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Mit den im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 bis 3 zum Post-hoc adaptierten EFS adressiert der pU den Aspekt der randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten und stellt zudem die qualifizierenden Ereignisse detailliert dar. Im Folgenden werden diese 3 Sensitivitätsanalysen beschrieben und bezüglich ihrer Eignung eingeschätzt.

- Post-hoc adaptiertes EFS – Sensitivitätsanalyse 1: In dieser Analyse werden die randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patientinnen und Patienten reduziert sich dadurch im Interventionsarm von 347 auf 344 und im Vergleichsarm von 335 auf 301. Da für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten weitere Informationen zum Krankheitsverlauf vorliegen (siehe Sensitivitätsanalyse 2), ist dieses Vorgehen nicht sachgerecht. Auf eine Darstellung dieser Analyse wird daher verzichtet. Die Ergebnisse finden sich in den Stellungnahmen des pU [2].
- Post-hoc adaptiertes EFS – Sensitivitätsanalyse 2: In dieser Analyse wird für alle randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten eine erfolgreiche Operation angenommen, sofern vor der hypothetischen Operation kein EFS-Ereignis aufgetreten ist und kein Versterben dokumentiert wurde. Diese Patientinnen und Patienten gingen nur als Ereignis in die Auswertung ein, wenn zu einem späteren Zeitpunkt ein protokolldefiniertes Ereignis (z. B. Rezidiv, Fernmetastasen, Tod) aufgetreten ist, ansonsten wurden sie zensiert (Zeitpunkt unklar). Die Ergebnisse dieser Analyse werden in Abschnitt 2.3 beschrieben.
- Post-hoc adaptiertes EFS – Sensitivitätsanalyse 3: In dieser Analyse wird berücksichtigt, dass 6 der 37 randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten sich einer Operation außerhalb der Studie unterzogen haben. Da für diese Operationen keine pathologischen Befunde vorliegen, wurde vom pU für diese Sensitivitätsanalyse die Annahme einer R0-Resektion getroffen. Entsprechend wurden für diese 6 Patientinnen und Patienten nachfolgend aufgetretene EFS-Ereignisse (z. B. Rezidiv oder Tod) zum protokollgemäß definierten Zeitpunkt gewertet, während Patientinnen und Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert wurden. Den übrigen 31 randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten wurde ein EFS-Ereignis spätestens zum letztmöglichen Operationszeitpunkt laut Studienplanung zugewiesen. Da sich die übrigen 31 Patientinnen und Patienten überwiegend im Vergleichsarm (1 vs. 30) befinden, betrifft die Annahme eines frühen EFS-Ereignisses in den Analysen des pU maßgeblich den Vergleichsarm. Dieses Vorgehen führt zu einem unfairen Vergleich und ist daher nicht sachgerecht. Auf eine Darstellung dieser Analyse wird verzichtet. Die Ergebnisse finden sich in den Stellungnahmen des pU [2].

Es besteht zudem eine übergeordnete Unsicherheit hinsichtlich des qualifizierenden Ereignisses „Keine R0-Resektion“, das in allen Analysen des Post-hoc adaptierten EFS, einschließlich der Sensitivitätsanalysen, berücksichtigt wird. In der mündlichen Anhörung zu A25-148 wurde seitens der Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass das Nichterreichen eines R0-Resektionsstatus nicht zwangsläufig das Scheitern des kurativen Therapieansatzes anzeigt [8]. Dies steht im Einklang mit den Leitlinien, wonach eine R1-Resektion eine Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie in kurativer Intention begründet und nicht den Übergang in eine palliative Behandlungssituation darstellt [5,7]. Dies wird bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3).

Zusammenfassung zu den vorliegenden Analysen zum EFS

Alle vorgelegten Analysen zum Endpunkt EFS weisen – unabhängig von der grundsätzlich zu kurzen Nachbeobachtungsdauer, um den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden (siehe Abschnitt 2.1) – Limitationen auf. Das im Dossier vorgelegte Post-hoc adaptierte EFS sowie die zugehörigen Sensitivitätsanalysen 1 und 3 sind aufgrund der eingehenden Annahmen zu den Patientinnen und Patienten, die nach der Randomisierung keine Behandlung begonnen haben, nicht sinnvoll interpretierbar. Auf eine Darstellung wird daher verzichtet. Die Ergebnisse der Analysen zum EFS gemäß BICR sowie die Sensitivitätsanalyse 2 zum Post-hoc adaptierten EFS werden in Abschnitt 2.3 dargestellt und diskutiert.

2.3 Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben

Tabelle 2: Ergebnisse (EFS) – RCT, direkter Vergleich: neoadjuvant Pembrolizumab, Operation, adjuvant Pembrolizumab + Radiotherapie ± Cisplatin vs. Operation, adjuvante Radiotherapie ± Cisplatin (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin		Radiotherapie ± Cisplatin		Pembrolizumab neoadjuvant + adjuvant und Radiotherapie ± Cisplatin vs. Radiotherapie ± Cisplatin HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 689					
Morbidität					
ereignisfreies Überleben gemäß BICR					
Ereignisrate	347	128 (36,9)	335	156 (46,6)	RR ^b : 0,79 [0,66; 0,95]; 0,001
Todesfall	347	63 (18,2)	335	62 (18,5)	–
Fernmetastasen	347	24 (6,9)	335	51 (15,2)	–
lokale Progression und Fernmetastasen	347	4 (1,2)	335	6 (1,8)	–
lokale Progression / Rezidiv	347	37 (10,7)	335	37 (11,0)	–
EFS	347	59,7 [37,9; n. b.] 128 (36,9)	335	29,6 [19,5; 41,9] 156 (46,6)	0,70 [0,55; 0,89]; 0,003
Post-hoc adaptiertes ereignisfreies Überleben – Sensitivitätsanalyse 2					
Ereignisrate	347	154 (44,4)	335	177 (52,8)	RR ^{b, c} : 0,84 [0,72; 0,98]; 0,028
Todesfall	347	43 (12,4)	335	49 (14,6)	–
Fernmetastasen	347	18 (5,2)	335	40 (11,9)	–
lokale Progression und Fernmetastasen	347	1 (0,3)	335	0 (0)	–
Rezidiv	347	22 (6,3)	335	28 (8,4)	–
Rezidiv und Fernmetastasen	347	1 (0,3)	335	4 (1,2)	–
keine R0-Resektion	347	32 (9,2)	335	45 (13,4)	–

Tabelle 2: Ergebnisse (EFS) – 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 HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
keine Operation	347	37 (10,7)	335	11 (3,3)	–
Progression, die die geplante Operation verhindert ^{d, e}	347	14 (4,0)	335	4 (1,2)	–
andere Gründe ^f	347	23 (6,6)	335	7 (2,1)	–
EFS	347	37,5 [25,5; n. b.] 154 (44,4)	335	18,4 [10,3; 26,9] 177 (52,8)	0,74 [0,59; 0,92]; 0,006

- a. Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx / Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx) und Tumorstadium (III vs. IVA); Bindungen wurden mittels der Methode von Efron aufgelöst.
- b. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [9])
- c. Ohne Berücksichtigung der Teilkomponente keine R0-Resektion ergibt sich: 122/347 (35,2 %) vs. 132/335 (39,4 %); RR: 0,89; 95 %-KI: [0,73; 1,08]; p = 0,266.
- d. 2 Patientinnen und Patienten des Interventionsarms mit zeitgleich auftretenden Ereignissen wurden in diese Kategorie aufgenommen. 1 Patientin oder 1 Patient hatte die Ereignisse „Lokale Progression/Rezidiv“ und „Progression, die die geplante Operation verhindert“, 1 weitere Patientin oder 1 Patient hatte die Ereignisse „Fernmetastasen“ und „Progression, die die geplante Operation verhindert“.
- e. 4 randomisierte aber nicht behandelte Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die vor der geplanten Operation eine lokale Progression erlitten, wurden in diese Kategorie aufgenommen.
- f. Gründe für das Ausbleiben einer Operation sind: Entscheidung des Prüfarztes oder der Prüfarztin, unerwünschtes Ereignis, Rücknahme der Einverständniserklärung, nicht resezierbarer Tumor, nicht in der Studie enthaltene Krebstherapie und Lost to Follow-up.
- BICR: Blinded Independent Central Review; EFS: Ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Ereignisfreies Überleben gemäß BICR

Für den Endpunkt EFS gemäß BICR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab sowohl in der Ereigniszeitanalyse als auch in der Ereignisrate. Zusätzlich zu den in Abschnitt 2.1 beschriebenen Unsicherheiten,

ergeben sich aus den Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 1) weitere Limitationen hinsichtlich der Interpretierbarkeit dieser Ergebnisse: in beiden Studienarmen liegen zu Monat 6 jeweils 28 (jeweils ca. 8 %) potenziell informative Zensierungen vor. Gründe für diese frühen Zensierungen gibt der pU nicht an.

Post-hoc adaptiertes ereignisfreies Überleben – Sensitivitätsanalyse 2

In der Sensitivitätsanalyse 2 werden die Patientinnen und Patienten, die zwar randomisiert, aber nicht behandelt wurden, unter Verwendung der verfügbaren Informationen zu ihrem Krankheitsverlauf berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2). Insgesamt lassen sich aus den vom pU vorgelegten Angaben zum Post-hoc adaptierten EFS sowie den zugehörigen Sensitivitätsanalysen für die randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten folgende Informationen ableiten: Von den 34 randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hatten 18 ein qualifizierendes Ereignis (13 Todesfälle, 1 Rezidiv, 4 Krankheitsprogressionen, die die geplante Operation verhindern), 16 wurden in den Auswertungen zensiert (Zeitpunkt unklar). Im Interventionsarm gingen von den 3 randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten 2 als Todesfall und 1 als Zensierung in die Analyse ein.

Für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes EFS – Sensitivitätsanalyse 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab sowohl in der Ereigniszeitanalyse als auch in der Ereignisrate. Auch in dieser Analyse liegen in beiden Studienarmen zu Monat 6 23 bzw. 27 (7 % bzw. 8 %) potenziell informative Zensierungen ohne die Angabe von Gründen vor. Zudem hat das qualifizierende Ereignis „Keine R0-Resektion“ mit einem Unterschied von 4 % in den Ereignisanteilen (32 [9 %] vs. 45 [13 %] Ereignisse) einen relevanten Einfluss auf den Effekt im kombinierten Endpunkt. Dieses qualifizierende Ereignis stellt jedoch nicht zwangsläufig das Scheitern des kurativen Therapieansatzes dar (siehe Abschnitt 2.2). Ohne dieses qualifizierende Ereignis ergibt sich für die Ereignisrate kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 0,89; 95 %-KI: [0,73; 1,08]; $p = 0,266$, siehe Tabelle 2, Fußnote c).

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab aus der Dossierbewertung A25-148 nicht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. 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: 02.03.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-148>.
2. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2199: Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, neoadjuvant und adjuvant). [Demnächst verfügbar unter: (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1288/#beschluesse>) im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 20.04.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1288/#dossier>.
4. 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.
5. 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.
6. 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>.
7. 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>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pembrolizumab: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2026 [Zugriff: 20.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1288/2026-04-07_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-1264.pdf.

9. Martín Andrés A, Silva Mato A. 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).

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zum ereignisfreien Überleben

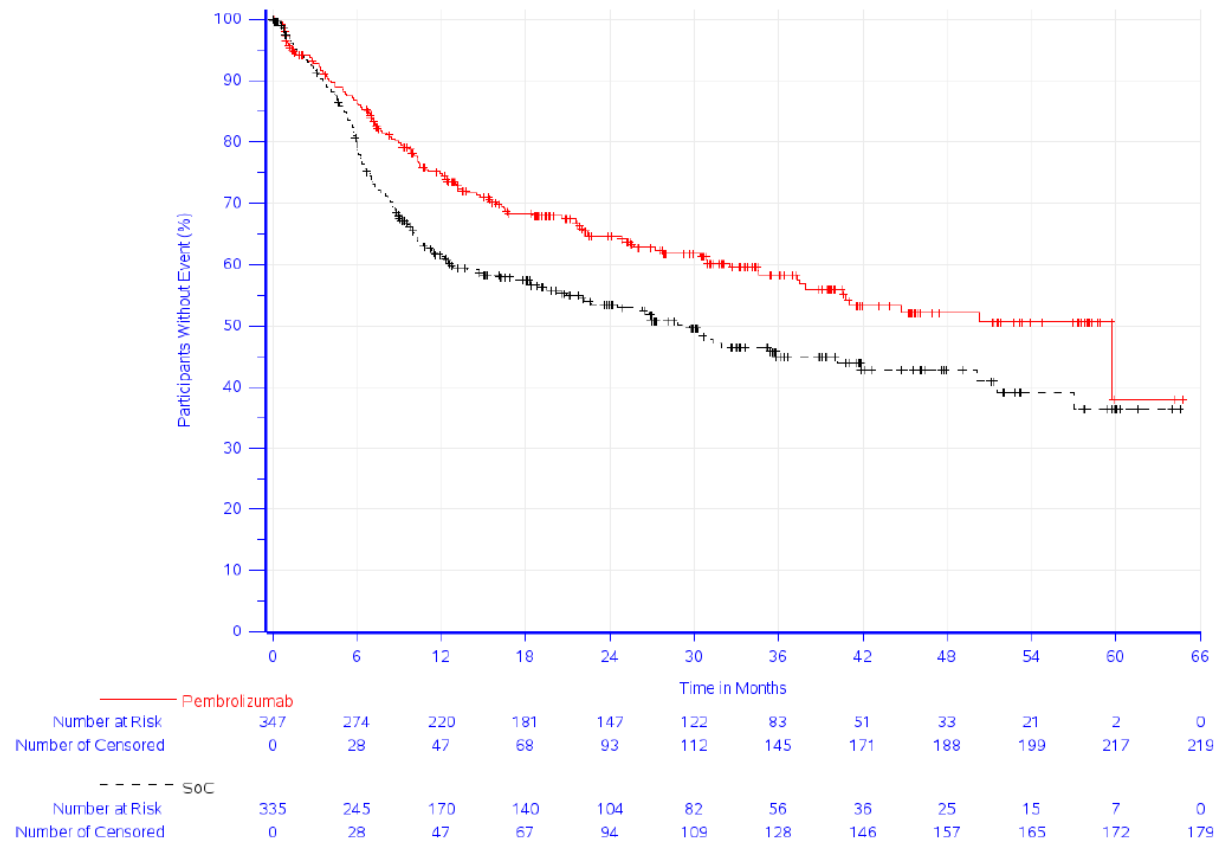


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt ereignisfreies Überleben gemäß BICR der Studie KEYNOTE 689

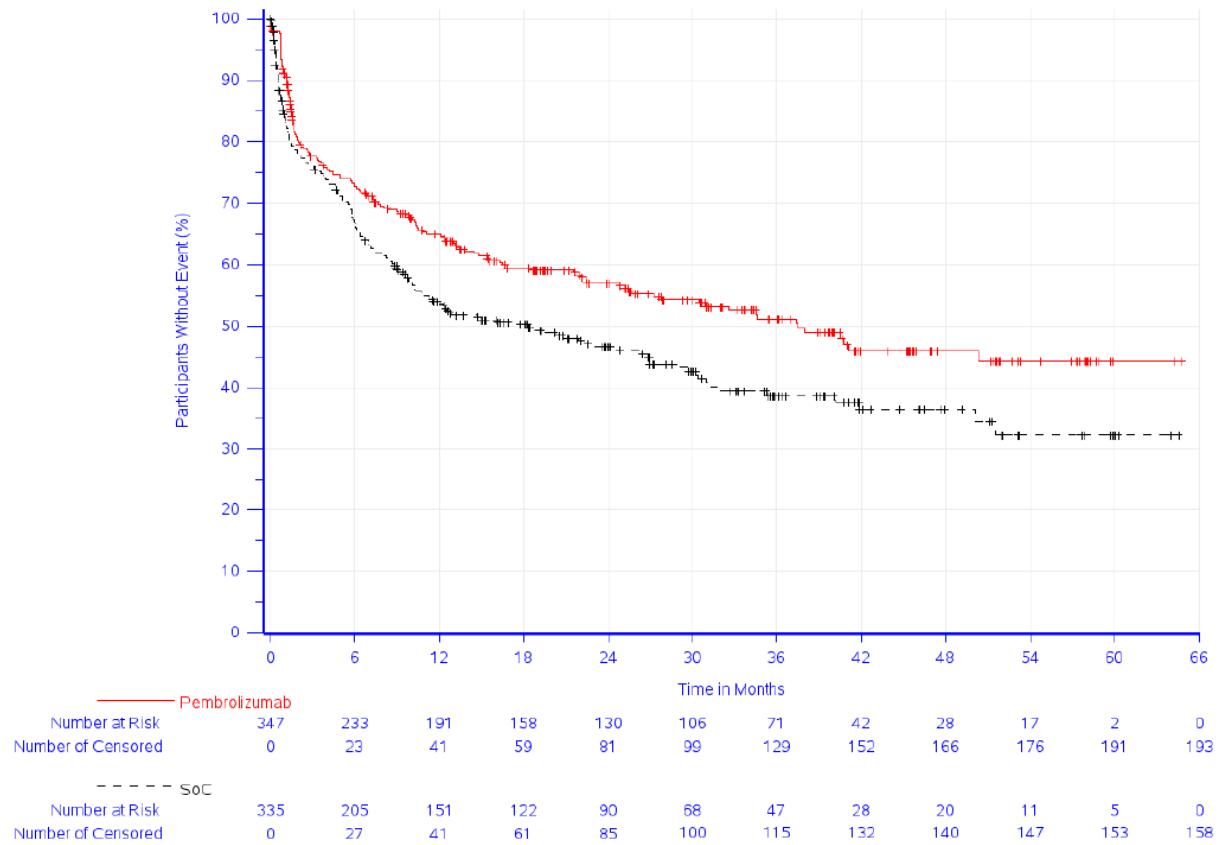


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Post-hoc adaptiertes ereignisfreies Überleben – Sensitivitätsanalyse 2 der Studie KEYNOTE 689