

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithel-
karzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression, Erstlinie,
Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende
Cisplatin-Therapie)

Vom 21. Mai 2026

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	18
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	20
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20
2.4	Therapiekosten	21
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	36
3.	Bürokratiekostenermittlung	39
4.	Verfahrensablauf	39

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Oktober 2025 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. November 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Penbrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet:

„KEYTRUDA® 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 ≥ 1) angezeigt“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

KEYTRUDA® 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 ≥ 1) angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.05.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein Therapieschema bestehend aus

- einer Operation (Tumorresektion)
- gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von:
 - o adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und
 - o adjuvanter Radiotherapie

- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein Therapieschema bestehend aus:

- einer Operation (Tumorresektion)
 - gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von:
 - o adjuvanter Radiochemotherapie mit:
 - o Mitomycin + 5-FU
 - oder*
 - o Carboplatin + 5-FU
 - oder*
 - o Docetaxel
- und
- o adjuvanter Radiotherapie

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Carboplatin, Cisplatin, Cetuximab, Bleomycin, und Docetaxel zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen grundsätzlich Operation und Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse vor.
- Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Gemäß den vorliegenden Leitlinien kommen für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich verschiedene Behandlungsstrategien in Frage. Für die vorliegend adressierten Patientinnen und Patienten mit resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region in den Stadien III-IVA sprechen sich die Leitlinien für ein primär chirurgisches Vorgehen gefolgt von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie aus. Einer neoadjuvanten Therapie wird in den Leitlinien kein Stellenwert in der Behandlung des resezierbaren, lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region beigemessen. Dies steht im Einklang mit den vorliegenden Äußerungen der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie, die ausführen, dass der Therapiestandard die Resektion, gefolgt von einer indikationsbasierten Radio- oder Radiochemotherapie sei und dass bei geplantem, operativem Vorgehen aktuell keine Indikation zur neoadjuvanten Therapie bzw. Induktionschemotherapie gegeben sei.

Die Wahl zwischen adjuvanter Radiotherapie oder adjuvanter Radiochemotherapie ist gemäß der vorliegenden Evidenz in Abhängigkeit vom postoperativem Risikoprofil der Patientinnen und Patienten zu treffen.

Im Falle eines hohen postoperativen Risikoprofils wird eine Radiochemotherapie und bei einem niedrigen postoperativen Risikoprofil eine adjuvante Radiotherapie empfohlen.

Hinsichtlich der medikamentösen Komponente für eine Radiochemotherapie im Falle eines hohen postoperativen Risikoprofils wird der Wirkstoff Cisplatin empfohlen.

Für Patienten mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind, bestehen ebenfalls Empfehlungen für eine adjuvante Radiochemotherapie. Für diese Patientinnen und Patienten sind zur adjuvanten Behandlung die Wirkstoffe Carboplatin, Cetuximab und Bleomycin zugelassen. In der S3-Leitlinie zum Oro- und Hypopharynxkarzinom¹ werden diese zugelassenen Wirkstoffe allerdings nicht oder in abweichender Kombination empfohlen. Die Leitlinie spricht stattdessen eine Empfehlung für Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel aus. Laut Leitlinie gibt es für Patientinnen und Patienten, die z. B. wegen einer eingeschränkten Nierenfunktion kein Cisplatin erhalten können, für die postoperative Radiochemotherapie nur wenige Daten. Für Mitomycin C liegen laut Leitlinie Daten von zwei kleinen randomisierten Studien vor, die nur einen Trend in Richtung eines Überlebensvorteils gezeigt haben^{2,3}. Die wöchentliche Gabe von Docetaxel simultan zur Strahlentherapie wurde gemäß der Leitlinie in einer randomisierten Studie mit der alleinigen Strahlentherapie verglichen⁴. In einer kleinen

¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms; S3 Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 017-082OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-_und_Hypopharynxkarzinom/LL_Oro-_und_Hypopharynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf.

² Weissberg JB, Son YH, Papac RJ, Sasaki C, Fischer DB, Lawrence R, Rockwell S, Sartorelli AC, Fischer JJ. Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Jul;17(1):3-9. doi: 10.1016/0360-3016(89)90362-3. PMID: 2501243.

³ Haffty BG, Son YH, Sasaki CT, Papac R, Fischer D, Rockwell S, Sartorelli A, Fischer JJ. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Sep 30;27(2):241-50. doi: 10.1016/0360-3016(93)90234-m. PMID: 7691784.

⁴ Patil VM, Noronha V, Menon N, Singh A, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Bhattacharjee A, Swain M, Mathrudev V, Nawale K, Balaji A, Peelay Z, Alone M, Pathak S, Mahajan A, Kumar S, Purandare N, Agarwal A, Puranik A, Pendse S, Reddy Yallala M,

Subgruppe dieser Studie erfolgte die Therapie auch in der postoperativen Situation. Dabei zeigte sich laut Leitlinie ein Trend zu einem verbesserten Überleben für die kombinierte Therapie. Für Carboplatin + 5-FU und Carboplatin + Paclitaxel liegen keine Ergebnisse randomisierter Studien in der postoperativen Situation vor. Es erscheint gemäß der Leitlinie allerdings plausibel, im Anagnoschluss aus der Wirksamkeit dieser Kombinationen bei der primären Radiochemotherapie, diese Kombinationen auch in der postoperativen Situation einzusetzen. Für den Einsatz von Cetuximab in der postoperativen Situation gibt es laut Leitlinie keine Daten, die einen Nutzen nahelegen.

In der Gesamtschau geht der G-BA davon aus, dass für Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) mit hohem postoperativen Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind, die zulassungsüberschreitende Anwendung von Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für diese relevante Patientengruppe den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV).

Eine Einteilung der Patientinnen und Patienten nach einer Eignung für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ist bereits vor einer Operation möglich, während eine Einschätzung zum Risikoprofil erst nach einer Operation erfolgen kann.

Aus Sicht des G-BA ergeben sich für das vorliegende Anwendungsgebiet nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse separat zu betrachtende Patientenpopulationen, die sich bezüglich der Behandlungssituation nach Eignung für Cisplatin unterscheiden. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit eine Differenzierung nach den folgenden Patientenpopulationen vorgenommen:

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Der G-BA bestimmt für Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA), die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ein Therapieschema bestehend aus einer Operation (Tumorresektion) gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl einer adjuvanten Radiochemotherapie mit Cisplatin und einer adjuvanten Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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 unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).

Sahu H, Kapu V, Dey S, Choudhary J, Krishna MR, Shetty A, Karuvandan N, Ravind R, Rai R, Jobanputra K, Chaturvedi P, Pai PS, Chaukar D, Nair S, Thiagarajan S, Prabhash K. Results of Phase III Randomized Trial for Use of Docetaxel as a Radiosensitizer in Patients With Head and Neck Cancer, Unsuitable for Cisplatin-Based Chemoradiation. *J Clin Oncol.* 2023 May 1;41(13):2350-2361. doi: 10.1200/JCO.22.00980. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36706347.

- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Der G-BA bestimmt ein Therapieschema bestehend aus einer Operation (Tumorresektion) gefolgt von einer individualisierten adjuvanten Therapie unter Auswahl einer Radiotherapie mit Chemotherapie (Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel) und einer alleinigen Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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 unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).

Bezüglich der Operation (Tumorresektion) wird angenommen, dass in angezeigten Fällen auch eine neck-dissection umfasst sein kann. Zudem wird davon ausgegangen, dass gegebenenfalls die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft und diese, wenn angezeigt, durchgeführt wird.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Patientengruppen a und b nach dem postoperativen Risikoprofil unterschieden.

Im Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Eignung der Patientinnen und Patienten für Cisplatin vor der Operation feststellbar ist, während das postoperative Risikoprofil der Patientinnen und Patienten erst nach der Operation festgelegt werden kann.

Daher werden die Patientengruppenbezeichnungen dahingehend angepasst, dass nur noch nach der Eignung für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie unterschieden wird.

Die jeweils unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten, die sich nach der Operation unter Berücksichtigung des Risikoprofils ergeben, werden in der neu bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie der beiden Patientengruppen jeweils über eine adjuvante individualisierte Therapie unter Auswahl von alleiniger Radiotherapie und Radiochemotherapie abgebildet.

Daher wurde für die Patientengruppe b die adjuvante Radiotherapie neu in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bleibt von dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Studie KEYNOTE 689

Die Studie KEYNOTE 689 ist eine laufende, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie in der Pembrolizumab als neoadjuvante Therapie sowie als 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 verglichen wird.

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 ein entsprechendes Karzinom im Stadium III oder IVA vorliegen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

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 $< 50\%$).

Neben dem primären Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) wurden das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 689 zum 1. Datenschnitt vom 25.07.2024 herangezogen.

Limitationen der Studie KEYNOTE 689

Die Entscheidung über eine adjuvante Therapie mit Cisplatin zusätzlich zur adjuvanter Radiotherapie erfolgte in der Studie 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-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom und Oro- und Hypopharynxkarzinom empfehlen neben der

extranodalen Ausdehnung bereits bei einem Resektionsrand < 5 mm im primären Resektat eine adjuvante Cisplatin-Gabe.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 689 nicht entsprechend der Leitlinienempfehlungen behandelt und demnach potenziell untertherapiert wurde. 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist in der Studie KEYNOTE 689 ein sekundärer Endpunkt und als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zum einen Auswertungen des Endpunktes EFS gemäß BICR vor. Für diese Auswertungen legt er Angaben zu folgenden qualifizierenden Ereignissen vor:

- Todesfall
- Fernmetastasen
- Lokale Progression und Fernmetastasen
- Lokale Progression / Rezidiv

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

Es fehlen darüber hinaus im Dossier Angaben zum Umgang mit den 37 Patientinnen und Patienten in den Analysen, die die Therapie nach der Randomisierung nicht begonnen haben.

Zu diesen Kritikpunkten macht der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme keine weitergehenden Angaben für den Endpunkt EFS gemäß BICR. Einzig zu der Teilkomponente „lokale Progression“ stellt der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren klar, dass die mit Amendment 8 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 angewendet wurde. Eine radiologische Krankheitsprogression während der neoadjuvanten Phase, welche eine kurativ intendierte Operation nicht verhinderte, wurde nicht als Ereignis gewertet. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten zu den qualifizierenden Ereignissen und durch die fehlenden Angaben zu den Patientinnen und Patienten, die die Therapie nach der Randomisierung nicht begonnen haben, sind die Ergebnisse zum Endpunkt EFS gemäß BICR nicht geeignet und werden nicht für die Bewertung herangezogen.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung, die er als post hoc adaptiertes EFS gemäß BICR bezeichnet, im Dossier vor. Diese enthält neben den genannten qualifizierenden Ereignissen des EFS nach BICR zusätzlich die beiden Komponenten:

- Keine R0-Resektion
- Keine Operation

Zu der im Dossier als „post-hoc adaptiertes EFS“ bezeichneten Analyse führt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme aus, dass für die 37 randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten (3 im Interventionsarm vs. 34 im Vergleichsarm) als qualifizierendes Ereignis „keine Operation“ zum Randomisierungszeitpunkt gewertet wurde. Das ist nicht sachgerecht, weil für einen Teil dieser Personen bekannt war, dass sie außerhalb der Studie eine Operation erhalten haben bzw. weitere Informationen zum Krankheitsverlauf für diese Personen vorlagen, die in den Analysen hätten berücksichtigt werden können. Durch die deutliche Imbalance zwischen Interventions- und Vergleichsarm bei den Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt wurden, führt die Annahme eines Ereignisses zum Randomisierungszeitpunkt zu einem unfairen Vergleich.

Mit den im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 bis 3 zum post-hoc adaptierten EFS adressiert der pharmazeutische Unternehmer den Aspekt der randomisierten, aber nicht behandelten Patientinnen und Patienten und stellt die qualifizierenden Ereignisse detailliert dar. In der Sensitivitätsanalyse 1 werden die benannten Personen nicht berücksichtigt, was nicht sachgerecht ist, weil für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten weitere Informationen zum Krankheitsverlauf vorliegen. In der Sensitivitätsanalyse 3 wurde für 6 der 37 Personen, die sich einer OP außerhalb der Studie unterzogen eine R0-Resektion angenommen. Die verbleibenden 31 Personen wurden mit einem EFS-Ereignis zum letztmöglichen Operationszeitpunkt klassifiziert, was analog zu den Analysen zum post-hoc adaptierten EFS zu einem unfairen Vergleich führt. In der Sensitivitätsanalyse 2 wird für alle 37 Personen eine erfolgreiche Operation angenommen, sofern vor der hypothetischen Operation kein EFS-Ereignis aufgetreten ist und kein Versterben dokumentiert wurde. Die Patientinnen und Patienten werden im folgenden Beobachtungszeitraum unter Verwendung der verfügbaren Informationen zu ihrem Krankheitsverlauf berücksichtigt.

Zusammengenommen sind die vorgelegten Analysen zum post-hoc adaptierten EFS sowie die zugehörigen Sensitivitätsanalysen 1 und 3 aufgrund der eingehenden Annahmen zu den

Patientinnen und Patienten, die nach der Randomisierung keine Behandlung begonnen haben, nicht sinnvoll interpretierbar und werden daher nicht für die Bewertung herangezogen.

Dagegen wird die Sensitivitätsanalyse 2 hinsichtlich der eingehenden Annahmen als sinnvoll interpretierbar eingeschätzt.

Davon unabhängig besteht eine übergeordnete Unsicherheit hinsichtlich des qualifizierenden Ereignisses „Keine R0-Resektion“, das in allen Analysen des Post-hoc adaptierten EFS, einschließlich der Sensitivitätsanalysen, berücksichtigt wird. Diesbezüglich ist folgende, für das vorliegende Anwendungsgebiet besondere Situation zu betrachten: wird durch die Tumorsektion keine R0-Resektion erzielt, kann durch die adjuvante Radiochemotherapie oder durch die adjuvante Radiotherapie, die ebenfalls ein kuratives Potenzial aufweist, dennoch grundsätzlich eine Kuration erzielt werden. Da es sich bei der adjuvanten Radiochemotherapie oder der adjuvanten Radiotherapie um einen Bestandteil des kurativen Therapieansatzes im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt, bedeutet das Ereignis „keine R0-Resektion“ somit nicht zwangsläufig ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes.

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. Dabei hat das Ereignis „keine R0-Resektion“ einen relevanten Einfluss auf den Effekt im kombinierten Endpunkt: ohne dieses Ereignis ergibt sich für die Ereignisrate kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Auswirkungen des Ereignisses „keine R0-Resektion“ auf den Effektschätzer der entsprechenden Ereigniszeitanalyse können nicht beurteilt werden, da die hierfür notwendigen Daten fehlen.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den oben dargestellten verschiedenen Analysen zum EFS, sind die Ergebnisse zum EFS nicht geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes hinreichend sicher abzubilden und werden nicht für die Bewertung herangezogen. Somit liegen keine geeigneten Daten für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vor.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35

Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 689 mittels der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben.

Gemäß dem Studienprotokoll sollten die patientenberichteten Endpunkte im Interventionsarm an Tag 1 nach Randomisierung (zu Baseline) und während der neoadjuvanten Phase zu Woche 4 sowie vor der Operation zu Woche 6 erhoben werden. Im Vergleichsarm war die Baseline-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 um bis zu 4 Wochen unterscheiden. 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 Monate bis Ende des 3. Studienjahrs und jährlich bis Ende des 5. Studienjahrs.

In Bezug auf die vorgelegten Auswertungen ergeben sich relevante Unsicherheiten durch die an die Therapieabschnitte gekoppelten Erhebungen bei zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Therapieschemata, wodurch die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nicht parallel, sondern zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgt.

Um trotz der unterschiedlichen Erhebungsschemata eine Auswertung der erhobenen Daten zu ermöglichen, hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungszeitpunkte definiert, die auf den Erhebungszeitpunkten im Interventionsarm basieren. Die Erhebungszeitpunkte des Vergleichsarms wurden diesen zugeordnet. Durch diese Zuordnung gehen jedoch teilweise die Informationen einzelner Erhebungszeitpunkte verloren, da sie nicht adäquat zugeordnet werden können oder zeitlich zu weit auseinanderliegen.

Insgesamt sind die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik wegen der zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Erhebungen, insbesondere zu Baseline, nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wird in der Studie KEYNOTE 689 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik sind die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zum Gesundheitszustand nicht geeignet und werden nicht für die Bewertung herangezogen.

Fazit zur Morbidität

Die Ergebnisse sowohl zum Endpunkt EFS als auch zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand sind nicht interpretierbar und werden nicht für die Bewertung herangezogen. Damit liegen insgesamt für die Kategorie Morbidität keine bewertbaren Daten vor.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35

Die Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 689 mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik sind die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht geeignet.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Auswertungen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vorgelegt, da aus der zusätzlichen neoadjuvanten und adjuvanten Gabe von Pembrolizumab im Interventionsarm deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen resultieren.

Es ist jedoch darüber hinaus zu berücksichtigen, dass aufgrund des Studiendesigns die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm früher operiert werden und früher mit der adjuvanten Therapie als im Interventionsarm beginnen. Das führt dazu, dass unerwünschte Ereignisse der Operation und der adjuvanten Radio(chemo)therapie im Vergleichsarm zu einem früheren Zeitpunkt, jedoch nicht regelhaft in einer anderen Häufigkeit als im Interventionsarm auftreten.

Insgesamt können sich durch die zeitliche Verschiebung der Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollgruppe Effektschätzer in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalysen ergeben, die in der vorliegenden Add-on-Therapie mit Pembrolizumab in der adjuvanten Behandlung gegebenenfalls nicht plausibel sind und daher nicht sicher als Vor- bzw. Nachteil interpretiert werden können.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie KEYNOTE 689 trat in beiden Studienarmen bei fast allen Patientinnen und Patienten ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Jedoch weisen die Kaplan-Meier-Kurven jeweils einen kreuzenden Verlauf auf, womit die Proportional-Hazard-Annahme nicht erfüllt und das Hazard Ratio nicht interpretierbar ist.

Zudem zeigen sich jeweils bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen deutlich mehr Ereignisse im Interventionsarm als im Vergleichsarm, womit ein möglicher Nachteil von Pembrolizumab jeweils nicht ausgeschlossen werden kann.

Schwere UE

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Pembrolizumab.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist jedoch zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven einen fast parallelen und lediglich zeitlich versetzten Verlauf zeigen und die Ereignisraten in beiden Studienarmen annähernd gleich sind.

Der statistisch signifikante Unterschied basiert demnach auf einem späteren Auftreten von schweren UEs, weshalb unter Berücksichtigung der obenstehenden Anmerkungen zur zeitlichen Verschiebung der Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für diesen Endpunkt kein Vorteil für Pembrolizumab abgeleitet werden kann.

Spezifische UE

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. Die Nachteile spiegeln sich nicht in den Gesamtraten zu den SUE, den schweren UE und Abbruch wegen UE wider.

Fazit zu den Nebenwirkungen

Die Ergebnisse aus den jeweiligen Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE sind aufgrund der jeweils nicht erfüllten Proportional-Hazard-Annahme nicht interpretierbar.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Pembrolizumab aus der Ereigniszeitanalyse im Endpunkt schwere UE basiert lediglich auf einem späteren Auftreten von schweren UEs, weshalb in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für diesen Endpunkt kein Vorteil für Pembrolizumab abgeleitet wird.

In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab 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 ($CPS \geq 1$), liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie KEYNOTE 689 vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und dem mit dem EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand aufgrund deutlich unterschiedlicher Erhebungen zwischen den Studienarmen, insbesondere zu Baseline, keine geeigneten Daten vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) sind vorliegend nicht geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes hinreichend sicher abzubilden.

Damit liegen insgesamt für die Kategorie Morbidität keine bewertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -H&N35) liegen aufgrund deutlich unterschiedlicher Erhebungen zwischen den Studienarmen, insbesondere zu Baseline, keine geeigneten Daten vor.

Bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen sind die Ergebnisse aus den jeweiligen Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE aufgrund der jeweils nicht erfüllten Proportional-Hazard-Annahme nicht interpretierbar. Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Pembrolizumab aus der Ereigniszeitanalyse im Endpunkt schwere UE basiert lediglich auf einem späteren Auftreten von schweren UEs, weshalb in der Gesamtbetrachtung allein auf Basis dieses Ergebnisses kein Vorteil für Pembrolizumab abgeleitet wird. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung liegt ein Vorteil im Gesamtüberleben vor, dessen Ausmaß als eine relevante Verbesserung bewertet wird. Für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegen keine geeigneten Daten vor. Ebenfalls liegen zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen sind die vorliegenden Daten nur eingeschränkt bewertbar. In der Gesamtbetrachtung stellen diese Limitationen den Vorteil im Gesamtüberleben jedoch nicht infrage. Insgesamt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Pembrolizumab 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 ($CPS \geq 1$), ein geringer Zusatznutzen gegenüber postoperativer adjuvanter Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie KEYNOTE 689 bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Der Grund dafür ist die fehlende Adjustierung zum PD-L1-Status (TPS \geq 50 % vs. TPS < 50 %) in den zum Gesamtüberleben vorgelegten Analysen entgegen der Vorgaben in den Studienunterlagen, wodurch eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht ausgeschlossen werden kann.

Für die Ergebnisse der Endpunkte zu den Nebenwirkungen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt, weil insbesondere die zeitliche Verschiebung der Ereignisse zu den Nebenwirkungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu Effektschätzern in den vorgelegten Ereigniszeitanalysen führt, die in der vorliegenden Add-on-Therapie mit Pembrolizumab gegebenenfalls nicht plausibel sind und daher nicht sicher als Vor- bzw. Nachteil interpretiert werden können.

Darüber hinaus bleibt für die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 689 unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, da die Definition für ein hohes postoperatives Rezidivrisiko in der Studie von den in Deutschland gültigen Leitlinienempfehlungen abweicht.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind vor (Patientenpopulation a).

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„KEYTRUDA® 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.“

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Ergebnisse der Studie KEYNOTE 689 vor.

Vom G-BA wurden getrennte Bewertungen des Zusatznutzens in Abhängigkeit von der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Therapie im Rahmen der adjuvanten Therapie vorgenommen:

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Therapieschema bestehend aus

- einer Operation (Tumorsektion)
- gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von:
 - o adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und
 - o adjuvanter Radiotherapie

bestimmt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und dem mit dem EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand aufgrund deutlich unterschiedlicher Erhebungen zwischen den Studienarmen, insbesondere zu Baseline, keine geeigneten Daten vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) sind vorliegend nicht geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes hinreichend sicher abzubilden.

Damit liegen insgesamt für die Kategorie Morbidität keine bewertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -H&N35) liegen aufgrund deutlich unterschiedlicher Erhebungen zwischen den Studienarmen, insbesondere zu Baseline, keine geeigneten Daten vor.

Bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen sind die Ergebnisse aus den jeweiligen Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE aufgrund der jeweils nicht erfüllten Proportional-Hazard-Annahme nicht interpretierbar. Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Pembrolizumab aus der Ereigniszeitanalyse im Endpunkt schwere UE basiert lediglich auf einem späteren Auftreten von schweren UEs,

weshalb in der Gesamtbetrachtung allein auf Basis dieses Ergebnisses kein Vorteil für Pembrolizumab abgeleitet wird. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung stellen die Limitationen, die sich aus der vorliegenden Datenlage ergeben, den Vorteil im Gesamtüberleben nicht infrage. Insgesamt gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie ein geringer Zusatznutzen gegenüber dem entsprechenden Therapieschema ohne Pembrolizumab vorliegt.

Die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind vor (Patientenpopulation a).

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Auf der Grundlage der Quellen des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Rahmen der Nutzenbewertung folgende Anpassungen in der Herleitung der Patientenzahlen vorgenommen:

- Bei der Berechnung für die Untergrenze der Patientinnen und Patienten mit resezierbarer Erkrankung im Stadium III bis IV ergibt sich ein in der Nutzenbewertung berechneter Anteilswert, der etwas vom Anteilswert des pharmazeutischen Unternehmers abweicht.
- Da die Fragestellungen durch die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr nach dem Vorliegen eines hohen bzw. niedrigen Risikoprofils aufgeteilt werden, entfällt der entsprechende Berechnungsschritt (Schritt 8a und 8b1 aus der Nutzenbewertung). Für die Cisplatin-Eignung wurde weiter der Anteilswert von 86 % aus der Studie von Hering et al (2025) zugrunde gelegt.
- Die Patientenzahlen für die Patientengruppe b) wurden im Rahmen der Nutzenbewertung entsprechend neu berechnet.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung angepassten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Hals Nasen-Ohrenheilkunde und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2026).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Operation (Tumorresektion)

Die Operationen im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgen aufgrund der vielfältigen Prozeduren und der daraus jeweils individuell unterschiedlich festzulegenden Therapieplanungen patientenindividuell unterschiedlich und sind daher nicht bezifferbar.

Postoperative Radiotherapie

Für die postoperative Radiotherapie stellt die S3-Leitlinie⁵ auf eine Gesamtdosis von 45 bis 60 Gy mit Einzeldosen von 5 x 1,8 Gy bzw. 2 Gy pro Woche in konventioneller Fraktionierung ab. Daraus ergeben sich 25 bis 30 Behandlungstage. Zur Reduktion der Nebenwirkungen wird die postoperative Radiotherapie routinemäßig mit IMRT-Techniken durchgeführt.

Postoperative Radiochemotherapie

Für die postoperative Radiochemotherapie stellt die S3-Leitlinie⁵ auf eine Gesamtdosis von 54 bis 60 Gy mit Einzeldosen von 5 x 2 Gy pro Woche in konventioneller Fraktionierung ab. Daraus ergeben sich 27 bis 30 Behandlungstage. Zur Reduktion der Nebenwirkungen wird die postoperative Radiochemotherapie routinemäßig mit IMRT-Techniken durchgeführt.

Cisplatin

Bei der Anwendung von Cisplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie beträgt die übliche Dosis laut Fachinformation 20 mg/m² oder mehr, einmal alle 3 bis 4 Wochen, wobei in diesem Rahmen als obere Grenze entsprechend S3-Leitlinie⁵ eine Dosis von 100 mg/m² einmal alle 3 Wochen genannt wird.

Für Mitomycin + 5-FU, Carboplatin + 5-FU und Docetaxel besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung. Für die Kostendarstellung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Therapien legt der G-BA die in der S3-Leitlinie⁵ referenzierten Quellen^{6,7,8,9,10,11,12} zugrunde. Für die Abbildung der Kosten der

⁵ S3-"Leitlinie „Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms“ Langversion 1.0, März 2024, AWMF-Registernummer: 017-082OL

zulassungsüberschreitenden Anwendung von Mitomycin + 5-FU, Carboplatin + 5-FU und Docetaxel wird rechnerisch ein Jahr angenommen.

Mitomycin + 5-FU^{6,7}

Bei der Anwendung von Mitomycin + 5-FU wird für Mitomycin eine Spanne von 10 mg/m² KOF im 35-Tage-Zyklus^{6,7} bis 15 mg/m² KOF im 42-Tage-Zyklus⁷ zugrunde gelegt.

Bei der Anwendung von Mitomycin + 5-FU wird für FU eine Spanne von 600 mg/m² KOF über 5 Tage (an Tag 1 - 5) im 35-Tage-Zyklus⁶ bis max. 1 500 mg/m² KOF über 4 Tage (Tag 1 – 4) im 42-Tage-Zyklus⁷ gebildet.

Carboplatin + 5-FU^{8,9,10,11}

Für die Anwendung von Carboplatin + 5-FU existieren in der Literatur verschiedene Angaben. Diese Angaben reichen von 70 mg/m² Carboplatin und 600 mg/m² 5-FU an den Tagen 1 – 4 im 21-Tage-Zyklus^{8,9} über 70 mg/m² Carboplatin und 600 mg/m² 5-FU an den Tagen 1 – 5 im 28-Tage-Zyklus¹¹ bis hin zu 75 mg/m² Carboplatin und 1 000 mg/m² 5-FU an den Tagen 1 – 4 im 28-Tage-Zyklus¹⁰.

Daraus wurde für die Anwendung von Carboplatin + 5-FU eine Spanne mit einer Untergrenze aus 70 mg/m² Carboplatin und 600 mg/m² 5-FU an den Tagen 1 – 5 im 28-Tage-Zyklus¹¹ und einer Obergrenze aus 70 mg/m² Carboplatin und 600 mg/m² 5-FU an den Tagen 1 – 4^{8,9} im 21-Tage-Zyklus und gebildet.

Docetaxel¹²

Für die Anwendung von Docetaxel ist in der Literatur eine Dosis von 15 mg/m² KOF einmal alle 7 Tage beschrieben, wobei die erste Dosis innerhalb der ersten 5 Tage nach Beginn der Bestrahlung verabreicht werden soll¹².

⁶ Budach V et al. Hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head and neck cancer: long-term results of the ARO 95-06 randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Apr 1;91(5):916-24

⁷ Keane TJ et al. A randomized trial of radiation therapy compared to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5 fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Mar 15;25(4):613-8

⁸ Denis F et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):69-76

⁹ Bourhis J et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):145-53

¹⁰ Fallai C et al. Long-term results of conventional radiotherapy versus accelerated hyperfractionated radiotherapy versus concomitant radiotherapy and chemotherapy in locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx. *Tumori.* 2006 Jan-Feb;92(1):41-54

¹¹ Semrau R et al. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Apr 1;64(5):1308-16

¹² Patil VM et al. Results of Phase III Randomized Trial for Use of Docetaxel as a Radiosensitizer in Patients with Head and Neck Cancer, Unsuited for Cisplatin-Based Chemoradiation. *J Clin Oncol.* 2023 May 1;41(13):2350-2361

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (neoadjuvante Behandlung als Monotherapie, gefolgt von adjuvanter Behandlung in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Gabe mit anschließender Behandlung als Monotherapie)				
<i>Neoadjuvante Behandlungsphase (Pembrolizumab-Monotherapie)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	1	1	1,0
<i>Operation (Tumorresektion)</i>				
Operation (Tumorresektion)	patientenindividuell unterschiedlich			
<i>Adjuvante Behandlungsphase (Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Gabe)</i>				
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3,0
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Radiotherapie	5 Einzeldosen/ Woche in konventioneller Fraktionierung	25 - 30	1	25 - 30
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie mit begleitender Cisplatin-Gabe</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3,0
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Radiotherapie	5 Einzeldosen/ Woche in konventioneller Fraktionierung	27 - 30	1	27 - 30
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
	oder			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	2	1	2,0
<i>Anschließende Behandlung als Monotherapie</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	12,0	1	12,0
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	5,5	1	5,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ein Therapieschema bestehend aus einer Operation (Tumorresektion), gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie				
<i>Operation (Tumorresektion)</i>				
Operation (Tumorresektion)	patientenindividuell unterschiedlich			
<i>Individualisierte Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie</i>				
<i>Adjuvante Radiotherapie</i>				
Radiotherapie	5 Einzeldosen/ Woche in konventioneller Fraktionierung	25 - 30	1	25 - 30
<i>Adjuvante Radiotherapie mit Cisplatin</i>				
Radiotherapie	5 Einzeldosen/ Woche in konventioneller Fraktionierung	27 - 30	1	27 - 30
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0

- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (neoadjuvante Behandlung als Monotherapie, gefolgt von adjuvanter Behandlung in Kombination mit Radiotherapie ohne begleitende Cisplatin-Gabe mit anschließender Behandlung als Monotherapie)				
<i>Neoadjuvante Behandlungsphase (Pembrolizumab-Monotherapie)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	1	1	1,0
<i>Operation (Tumorresektion)</i>				
Operation (Tumorresektion)	Operation (Tumorresektion)			
<i>Adjuvante Behandlungsphase (Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie ohne begleitende Cisplatin-Gabe)</i>				
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3,0
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Radiotherapie	5 Einzeldosen/ Woche in konventioneller Fraktionierung	25 - 30	1	25 - 30
<i>Anschließende Behandlung als Monotherapie</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	12,0	1	12,0
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	5,5	1	5,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ein Therapieschema bestehend aus einer Operation (Tumorresektion), gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel und adjuvanter Radiotherapie				
Operation (Tumorresektion)				
Operation (Tumorresektion)	patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
<i>Individualisierte Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel und adjuvanter Radiotherapie</i>				
<i>Adjuvante Radiotherapie</i>				
Radiotherapie	5 Einzeldosen/ Woche in konventioneller Fraktionierung	25 - 30	1	25 - 30
<i>Adjuvante Radiotherapie in Kombination mit Mitomycin + 5-FU^{6,7}</i>				
Radiotherapie	5 Einzeldosen/ Woche in konventioneller Fraktionierung	27 - 30	1	27 - 30
Mitomycin	1 x pro 35-Tage-Zyklus ⁶	10,4	1	10,4
	oder 1 x pro 42-Tage-Zyklus ⁷	8,7	1	8,7
5-FU	1 x an Tag 1 – 5 pro 35-Tage-Zyklus ⁶	10,4	5	52,0
	oder 1 x an Tag 1-4 pro 42-Tage-Zyklus ⁷	8,7	4	34,8
<i>Adjuvante Radiotherapie in Kombination mit Carboplatin + 5-FU^{8,9,11}</i>				
Radiotherapie	5 Einzeldosen/ Woche in konventioneller Fraktionierung	27 - 30	1	27 - 30
Carboplatin	1 x an Tag 1 – 5 pro 28-Tage-Zyklus ¹¹	13,0	5	65,0
	oder 1 x an Tag 1 – 4 pro 21-Tage-Zyklus ^{8,9}	17,4	4	69,9
5-FU	1 x an Tag 1 – 4 pro 21-Tage-Zyklus ^{8,9}	17,4	4	69,9
	oder 1 x an Tag 1 – 5 pro 28-Tage-Zyklus ¹¹	13,0	5	65,0
<i>Adjuvante Radiotherapie in Kombination mit Docetaxel¹²</i>				
Radiotherapie	5 Einzeldosen/ Woche in konventioneller Fraktionierung	27 - 30	1	27 - 30
Docetaxel	1 x pro 7-Tage-Zyklus ¹²	52,1	1	52,1

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wurden die in den empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹³.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab (neoadjuvante Behandlung als Monotherapie, gefolgt von adjuvanter Behandlung in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Gabe mit anschließender Behandlung als Monotherapie)					
<i>Neoadjuvante Behandlungsphase (Pembrolizumab-Monotherapie)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	2,0	4,0 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	1,0	4,0 x 100 mg
<i>Operation (Tumorresektion)</i>					
Operation (Tumorresektion)	Operation (Tumorresektion)				
<i>Adjuvante Behandlungsphase (Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Gabe)</i>					
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie</i>					

¹³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	3,0	6,0 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	2,0	8,0 x 100 mg
Radiotherapie	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy – 2,0 Gy	25 – 30	45 Gy – 60 Gy
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie mit begleitender Cisplatin-Gabe</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	3,0	6,0 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	2,0	8,0 x 100 mg
Radiotherapie	2,0 Gy	2,0 Gy	2,0 Gy	27 – 30	54 Gy – 60 Gy
Cisplatin	20 mg/m ² KOF = 38,2 mg	38,2 mg	1 x 50 mg	2,0	2,0 x 50 mg
	oder				
	100 mg/m ² KOF = 191,0 mg	191,0 mg	2 x 100 mg	2,0	4,0 x 100 mg
<i>Anschließende Behandlung als Monotherapie</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	12,0	24,0 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	5,5	22,0 x 100 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
Ein Therapieschema bestehend aus einer Operation (Tumorresektion), gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie					
<i>Operation (Tumorresektion)</i>					
Operation (Tumorresektion)	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Individualisierte Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie</i>					
<i>Adjuvante Radiotherapie</i>					
Radiotherapie	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	25 – 30	45 Gy – 60 Gy
<i>Adjuvante Radiotherapie mit Cisplatin</i>					
Radiotherapie	2,0 Gy	2,0 Gy	2,0 Gy	27 – 30	54 Gy – 60 Gy

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin	20 mg/m ² KOF = 38,2 mg	38,2 mg	1 x 50 mg	13,0 – 17,4	13,0 x 50 mg – 17,4 x 50 mg
	oder				
	100 mg/m ² KOF = 191,0 mg	191,0 mg	2 x 100 mg	13,0 – 17,4	26,0 x 100 mg – 34,8 x 100 mg

- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab (neoadjuvante Behandlung als Monotherapie, gefolgt von adjuvanter Behandlung in Kombination mit Radiotherapie ohne begleitende Cisplatin-Gabe mit anschließender Behandlung als Monotherapie)					
<i>Neoadjuvante Behandlungsphase (Pembrolizumab-Monotherapie)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	2,0	4,0 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	1,0	4,0 x 100 mg
<i>Operation (Tumorresektion)</i>					
Operation (Tumorresektion)	Operation (Tumorresektion)				
<i>Adjuvante Behandlungsphase (Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Gabe)</i>					
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	3,0	6,0 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	2,0	8,0 x 100 mg
Radiotherapie	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy	1,8 Gy	25 – 30	45 Gy – 60 Gy

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
		- 2,0 Gy	- 2,0 Gy		
<i>Anschließende Behandlung als Monotherapie</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	12,0	24,0 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	5,5	22,0 x 100 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
Ein Therapieschema bestehend aus einer Operation (Tumorresektion), gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel und adjuvanter Radiotherapie					
Operation (Tumorresektion)					
Operation (Tumorresektion)	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Individualisierte Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel und adjuvanter Radiotherapie</i>					
<i>Adjuvante Radiotherapie</i>					
Radiotherapie	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	25 – 30	45 Gy – 60 Gy
<i>Adjuvante Radiotherapie in Kombination mit Mitomycin + 5-FU^{6,7}</i>					
Radiotherapie	2,0 Gy	2,0 Gy	2,0 Gy	27 – 30	54 Gy – 60 Gy
Mitomycin	10 mg/m ² KOF ^{6,7} = 19,1 mg	19,1 mg	1 x 20 mg	10,4	8,7 - 10,4 x 20 mg
	- 15 mg/m ² KOF ⁷ = 28,7 mg	- 28,7 mg	- 2 x 20 mg	- 8,7	- 17,4 – 20,8 x 20 mg
5-FU	600 mg/m ² KOF ⁶ = 1 146mg	1 146mg	2 x 1 000 mg	52,0	69,9 - 104 x 1 000 mg
	- 1 500 mg/m ² KOF ⁷ = 2 865 mg	- 2 865 mg	- 3 x 1 000 mg	- 34,8	- 104,4 – 156 x 1 000 mg
<i>Adjuvante Radiotherapie in Kombination mit Carboplatin + 5-FU^{8,9,11}</i>					
Radiotherapie	2,0 Gy	2,0 Gy	2,0 Gy	27 – 30	54 Gy – 60 Gy
Carboplatin	70 mg/m ² KOF ^{8,9,11} = 133,7 mg	133,7 mg	1 x 150 mg	65,0 - 69,6	65,0 x 150 mg - 69,6 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
5-FU	600 mg/m ² KOF ^{8,9,11} = 1 146 mg	1 146 mg	2 x 1 000 mg	65,0 - 69,6	130,0 x 1 000 mg - 139,2 x 1 000 mg
<i>Adjuvante Radiotherapie in Kombination mit Docetaxel¹²</i>					
Radiotherapie	2,0 Gy	2,0 Gy	2,0 Gy	27 – 30	54 Gy – 60 Gy
Docetaxel	15 mg/m ² KOF = 28,7 mg	28,7 mg	2 x 20 mg	52,1	104,2 x 20 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Strahlentherapie

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/Patientin/Jahr
Radio(chemo)therapie				
Bestrahlung mit Linearbeschleuniger bei bösartiger Erkrankung	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP: 25321)	25 - 30	122,31 €	3 057,75 € – 3 669,30 €
		27 - 30	122,31 €	3 302,37 € – 3 669,30 €
MRT-Untersuchung des Gesichtsschädels	MRT-Untersuchung des Gesichtsschädels (GOP: 34420)	1	134,16 €	134,16 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/Patientin/Jahr
MRT-Untersuchung der Halsweichteile	MRT-Untersuchung der Halsweichteile (GOP: 34422)	1	134,16 €	134,16 €
Bestrahlungsplanung III	Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3-D-Planung (GOP: 25342)	1	604,40 €	604,40 €
Zuschlag Hochpräzisionsbestrahlungsplanung	Zuschlag Hochpräzisionsbestrahlungsplanung (IMRT und/oder fraktionierte Stereotaxie) (GOP: 25343)	1	158,62 €	158,62 €

- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/Patientin/Jahr
Radio(chemo)therapie				
Bestrahlung mit Linearbeschleuniger bei bösartiger Erkrankung	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP: 25321)	25 - 30	122,31 €	3 057,75 € – 3 669,30 €
		27 - 30	122,31 €	3 302,37 € – 3 669,30 €
MRT-Untersuchung des Gesichtsschädels	MRT-Untersuchung des Gesichtsschädels (GOP: 34420)	1	134,16 €	134,16 €
MRT-Untersuchung der Halsweichteile	MRT-Untersuchung der Halsweichteile (GOP: 34422)	1	134,16 €	134,16 €
Bestrahlungsplanung III	Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3-D-Planung (GOP: 25342)	1	604,40 €	604,40 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin/ Jahr
Zuschlag Hochpräzisionsbestrahlungsplanung	Zuschlag Hochpräzisionsbestrahlungsplanung (IMRT und/oder fraktionierte Stereotaxie) (GOP: 25343)	1	158,62 €	158,62 €

Kosten der Arzneimittel:

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie
- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,30 €	1,77 €	1,71 €	43,82 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,04 €	1,77 €	3,40 €	77,87 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,30 €	1,77 €	1,71 €	43,82 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	112,47 €	1,77 €	4,80 €	105,90 €
5-FU 1 000 mg	1 IIL	16,67 €	1,77 €	0,42 €	14,48 €
Mitomycin 20 mg	5 PHV	804,57 €	1,77 €	100,39 €	702,41 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, IIL = Injektions-/Infusionslösung, PHV = Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung oder Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur intravesikulären Anwendung					

Stand Lauer-Tab: 15. März 2026

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS \geq 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
<i>Cisplatin</i>							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
<i>Zu bewertendes Arzneimittel:</i>							
Hydrierung und forcierte Diurese 2 Zyklen							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	2	96,00 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	2	20,05 €
	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	2	
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i>							
Hydrierung und forcierte Diurese 13,0 Zyklen							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	13,0	124,80 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	13,0	78,20 €
	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	13,0	82,70 €
Hydrierung und forcierte Diurese 17,4 Zyklen							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	17,4	104,66 €
	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	159,84 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100mg/4ml; Stand: November 2025

- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100mg/4ml; Stand: November 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 20. November 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Oktober 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Februar 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2026 statt.

Mit Schreiben vom 8. April 2026 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. April 2026 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Mai 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	15. Oktober 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. April 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. April 2026 6. Mai 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Mai 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. Mai 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken