

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

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

vom 21. Mai 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
B.	Bewertungsverfahren.....	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	11
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	12
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	12
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	14
5.1	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	14
5.2	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	64
5.3	Stellungnahme DGMKG	71
5.4	Stellungnahme DGHNO-KHC	85
5.5	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	99

5.6	Stellungnahme DEGRO, DGHO, DGHNO, Kopf-und Hals-Chirurgie, DGMKG	104
D.	Anlagen	141
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	141
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	159

A. Tragende Gründe und Beschluss

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1288/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 17.06.2026 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. November 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. April 2026 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Resezierbares lokal fortgeschrittenes Plattenep



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Resezierbares lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie)

Steckbrief

- Wirkstoff: Pembrolizumab
- Handelsname: Keytruda
- Therapeutisches Gebiet: Plattenepithelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- Pharmazeutischer Unternehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH
- Vorgangsnummer: 2025-12-01-D-1264

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.12.2025
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 02.03.2026
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.03.2026
- Beschlussfassung: Ende Mai 2026
- Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 548,38 kB)

Modul 2

(PDF 553,53 kB)

Modul 3

(PDF 1,35 MB)

Modul 4

(PDF 9,98 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 4,57 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1288/>

02.03.2026 - Seite 1 von 5

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 11,49 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten und fortgesetzt als adjuvante Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Gabe:

Ein Therapieschema bestehend aus:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten und fortgesetzt als adjuvante Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Gabe:

Ein Therapieschema bestehend aus:

- einer Operation (Tumorresektion)
- gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie mit:
- Mitomycin + 5-FU oder
- Carboplatin + 5-FU oder
- Docetacel

Stand der Information: Oktober 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1288/>

02.03.2026 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Resezierbares lokal fortgeschrittenes Plattenep
Die Nutzenbewertung wurde am 02.03.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,21 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 230,63 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.03.2026
 - Mündliche Anhörung: 07.04.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2026 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.03.2026** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2025-12-01-D-1264*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.04.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Mai 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.08.2015 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.08.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.02.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.09.2017 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 15.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.11.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.11.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2022 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.11.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.11.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2025 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. April 2026 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pembrolizumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	23.03.2026
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	13.03.2026
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG)	20.03.2026
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC)	20.03.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.03.2026
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (DGHNO); Kopf- und Hals-Chirurgie; Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	24.03.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Griß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Gimmy	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Frénoy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Hecker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Herr Neukirch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (DGHNO); Kopf-und Hals-Chirurgie; Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)						
Herr Dr. Böke	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Herr PD Dr. Rühle	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Dr. Klinghammer	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Dr. Heiland	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Müller-Richter	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Laban	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	23. März 2026
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / KEYTRUDA®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellenwert von Pembrolizumab in der Versorgung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC Das IQWiG kommt in seinem am 02. März 2026 veröffentlichten Bericht zu dem Ergebnis, dass auf Basis der Studie KEYNOTE 689 für Pembrolizumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vorliegt (Fragestellung 1). Im Folgenden ordnet MSD auf Grundlage der Studienergebnisse sowie des bestehenden hohen therapeutischen Bedarfs den Stellenwert von Pembrolizumab für die Patient:innen in der Zielpopulation und ihre Behandler:innen ein. MSD stellt darauf basierend dar, warum ein beträchtlicher Zusatznutzen gerechtfertigt ist. Lokal fortgeschrittene, resezierbare Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC) gehören zu den belastendsten Krebserkrankungen, da lebenswichtige Funktionen wie Sprechen, Schlucken und Nahrungsaufnahme dauerhaft beeinträchtigt sein können. Der Therapiestandard in Deutschland ist seit mehr als 20 Jahren unverändert. Die Prognose der Patient:innen ist ungünstig: 50-60 % entwickeln ein lokoregionäres Rezidiv; in knapp 20-30 % der Fälle bilden sich Fernmetastasen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Behandlung mit teils schwerwiegenden Folgen [1-3]; das 5-Jahres-Überleben liegt für Europa im HNSCC unter 50 % [4]. Hier setzt Pembrolizumab an und markiert einen Paradigmenwechsel: Als erste perioperative Immuntherapie erweitert es den bislang rein adjuvanten Standard substanziell und verbessert die Prognose der Betroffenen signifikant: Die Studiendaten der KEYNOTE 689 zeigen eine signifikante Verbesserung des Ereignisfreien Überlebens und Gesamtüberlebens. Sie liefern damit klinisch relevante, für den	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Versorgungsalltag bedeutsame Evidenz, die praxisnah und für die Versorgung in Deutschland von hoher Bedeutung sind und sich bereits in einen neuen Standard zur Versorgung dieser Patient:innen übersetzen. Für das resezierbare, lokal fortgeschrittene HNSCC gab es seit vielen Jahren keine therapeutischen Fortschritte. Insbesondere stand bisher keine neoadjuvante Therapieoption zur Verfügung, sodass die Möglichkeit besserer Resektionsergebnisse und eines verbesserten Therapieansprechens bisher nicht zur Verfügung stand. Patient:innen profitieren nunmehr nicht allein von einer neuen Zulassung, sondern auch von einem innovativen Therapiekonzept. Mit Pembrolizumab erhalten PD-L1-positive Patient:innen eine neue, effektive Therapieoption, die ihre Prognose deutlich verbessert. Pembrolizumab schließt damit eine zentrale Versorgungslücke. Zusammenfassend steht mit Pembrolizumab erstmals eine perioperative Immuntherapie mit klinisch relevanten Ergebnissen zur Verfügung, die den bisherigen Standard beim resezierbaren, lokal fortgeschrittenen HNSCC praxisverändernd erweitert. Die Studiendaten sind umfangreich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar und stützen die Einordnung von Pembrolizumab als neuen Therapiestandard in der Zielpopulation — mit unmittelbarem Mehrwert für Betroffene und ihre Behandler:innen. Insgesamt ist ein Zusatznutzen im beträchtlichen Ausmaß nach Ansicht von MSD gerechtfertigt.	
Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab – Relevanz und Abgrenzung von Fragestellung 2	Zweckmäßige Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit der Zulassungserweiterung vom 24. Oktober 2025 wurde das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab wie folgt festgelegt: 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 [5]. In der Nutzenbewertung durch das IQWiG werden die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) zugrunde gelegt (u. a. dargestellt in Tabelle 4 des IQWiG-Berichts). Hieraus ergeben sich für das vorliegende Anwendungsgebiet laut G-BA zwei Fragestellungen im Sinne von Teilpopulationen: • Patient:innen mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil (Fragestellung 1) • Patient:innen mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2). MSD folgt für Fragestellung 1 der Festlegung der zVT durch den G-BA; Fragestellung 2 wird durch MSD aus den in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3A des Dossiers dargelegten Gründen nicht weiterbearbeitet. Das IQWiG führt hierzu aus, dass diese Argumentation nicht sachgerecht sei, da Pembrolizumab laut Fachinformation in der adjuvanten Behandlung in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie zugelassen ist (S. I.20, Zeile 11ff.).	a) <u>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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ein Therapieschema bestehend aus - einer Operation (Tumoresektion) - gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von: ○ adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und ○ adjuvanter Radiotherapie b) <u>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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ein Therapieschema bestehend aus: – einer Operation (Tumoresektion) – gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von: ○ adjuvanter Radiochemotherapie mit: ○ Mitomycin + 5-FU oder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>MSD-Position:</u> Aus Sicht von MSD ist die Relevanz von Fragestellung 2 innerhalb des zugrunde liegenden Anwendungsgebiets nicht gegeben und formal nicht sachgerecht. Dies wird wie folgt begründet: Zugelassenes Anwendungsgebiet setzt Cisplatin-Eignung voraus Im Zulassungsverfahren wurde das Anwendungsgebiet gezielt eingegrenzt auf [6]: ○ Cisplatin als alleinigen Chemotherapie-Kombinationspartner in der adjuvanten Radiochemotherapie und ○ Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1). Das Anwendungsgebiet setzt damit eine grundsätzliche Cisplatin-Eignung voraus. Die in der G-BA-Beratung ursprünglich diskutierte Teilpopulation von Patient:innen, für die Cisplatin nicht geeignet ist, ist im final zugelassenen Anwendungsgebiet nicht mehr enthalten und entfällt damit. Für die Nutzenbewertung ist folglich ausschließlich die in Abschnitt 3.1.1 des Dossiers ausgewiesene zVT relevant. Perioperatives Setting und Patientengruppen im Label Die Therapieentscheidung erfolgt präoperativ im Rahmen eines perioperativen Konzepts. Auf Basis der Fachinformation und der Studie KEYNOTE 689 ergeben sich innerhalb des Anwendungsgebiets zwei klinisch relevante Gruppen:	○ Carboplatin + 5-FU <i>oder</i> ○ Docetaxel und ○ adjuvanter Radiotherapie <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
○ Patient:innen mit postoperativ niedrigem Rezidivrisiko, die adjuvant Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie ohne Cisplatin erhalten. ○ Patient:innen mit postoperativ hohem Rezidivrisiko, die adjuvant Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie mit Cisplatin erhalten. Beide Konstellationen sind im Label explizit beschrieben und vollständig durch Fragestellung 1 des G-BA abgedeckt. Patient:innen mit hohem postoperativem Risiko, für die Cisplatin nicht geeignet ist, liegen damit formal außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets (off-label). Konsequenz für die Nutzenbewertung Der Zusatznutzen von Pembrolizumab lässt sich auf Basis der Ergebnisse der KEYNOTE 689 für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet ableiten. Eine separate Betrachtung der Population in Fragestellung 2 spiegelt das zugelassene Anwendungsgebiet nicht wider und ist aus Sicht von MSD folglich nicht Gegenstand der Nutzenbewertung. Zusammenfassend versteht MSD das Anwendungsgebiet als auf zwei klar definierte, im Label verankerte Patientengruppen beschränkt, die vollständig durch Fragestellung 1 erfasst werden. Fragestellung 2 ist mit dem final zugelassenen Anwendungsgebiet nicht vereinbar und daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht relevant. Die Ableitung des Zusatznutzens ist für die gesamte Zielpopulation anhand der Studie KEYNOTE 689 möglich.	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.27 Z. 9ff.	Studiendesign – Testung der PD-L1-Expression <u>Das IQWiG merkt an:</u> <i>„Die PD-L1-Expression im Tumorgewebe musste für den Studieneinschluss bestimmt werden. Im Dossier des pU finden sich keine Angaben dazu, welcher Test zur Bestimmung der PD-L1-Expression eingesetzt wurde.“</i> <u>Anmerkung:</u> In der Studie KEYNOTE 689 müssen Teilnehmer vor der Randomisierung eine Bestimmung des PD-L1-Status im Tumorgewebe durch ein zentrales Labor vorliegen haben, um eine Stratifizierung zu ermöglichen. Die PD-L1-Expression wurde mittels PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent, Carpinteria, CA) bestimmt und als Tumor Proportion Score (TPS; für die Stratifizierung definiert als der Prozentsatz der Tumorzellen mit membranöser PD-L1-Färbung) oder als Combined Positive Score (CPS; für Subgruppenanalysen, definiert als die Anzahl der PD-L1-positiv gefärbten Zellen, einschließlich Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen, dividiert durch die Gesamtzahl der vitalen Tumorzellen und mit 100 multipliziert) berechnet [7].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für Kopf-Hals-Tumoren haben prospektive Untersuchungen CPS als den Score mit besserer prädiktiver Validität im Vergleich zu TPS identifiziert [8]. CPS behält seine prädiktive Relevanz auch bei niedrigeren Grenzwerten bei; daher wurde dieser in der Studie KEYNOTE 689 — wie auch bereits in der KEYNOTE 048 — für die hierarchische Wirksamkeitsauswertung herangezogen und spiegelt sich somit auch in den jeweiligen Zulassungstexten wider. Im Versorgungsalltag ist es bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors wichtig, eine entsprechend validierte und robuste Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse zu minimieren. Die PD-L1 Testung ist etabliert, qualitätsgesichert durchführbar und gehört zur pathologischen Routinediagnostik beim HNSCC. Es besteht keine Verpflichtung, den in den klinischen Studien verwendeten diagnostischen PD-L1-Antikörper zu nutzen. Es liegt auch keine Zulassung für einen bestimmten diagnostischen Antikörper vor. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.30f. Z. 14ff.	Umsetzung der individualisierten Therapie in der adjuvanten Therapiephase – Definition des hohen postoperativen Rezidivrisikos in der Studie KEYNOTE 689 und Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext <u>Das IQWiG merkt an:</u> <i>In der Studie KEYNOTE 689 wird die Entscheidung für eine adjuvante Cisplatin-Therapie zusätzlich zur Radiotherapie anhand des postoperativen Risikos getroffen. Hochrisikopatient:innen für eine Rezidivierung sind dabei als diejenigen definiert, die positive Resektionsränder (< 1 mm) oder eine extranodale Extension nach Resektion vorweisen. Das IQWiG gibt an, dass die Definition des hohen postoperativen Rezidivrisikos von den aktuellen S3-Leitlinien abweiche, die bereits bei einem Resektionsrand < 5 mm eine adjuvante Cisplatin-Gabe empfehlen. Das Institut führt aus, dass dadurch ein Teil der Studienpatient:innen – insbesondere im Vergleichsarm – nicht leitliniengerecht und somit potenziell untertherapiert worden seien. Dies schränke die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ein. Das IQWiG hat dies in seinem Bericht bei der Bewertung der Aussagesicherheit berücksichtigt.</i> <u>Anmerkung:</u>	<u>Limitationen der Studie KEYNOTE 689</u> Die Entscheidung über eine adjuvante Therapie mit Cisplatin zusätzlich zur adjuvanten 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

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vom IQWiG angeführte Abweichung in der Definition des postoperativen Hochrisikos betrifft beide Studienarme gleichermaßen; die im Bericht gefolgerte Annahme, es läge eine selektive Untertherapie des Kontrollarms vor, ist daher nicht nachvollziehbar. Millimetergenaue Angaben zu den Resektionsrändern liegen für die Studienpopulation nicht vor. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Hochrisiko-Kohorte neben dem Resektionsrand auch das Kriterium der extranodalen Extension umfasst, was klar abgrenzbar ist und mit den deutschen Leitlinien übereinstimmt. Vor diesem Hintergrund dürfte die vom IQWiG angesprochene Untergruppe, für die eine differentielle Behandlung zwischen Studiendefinition und Leitlinie relevant wäre, eher klein ausfallen. Wesentlich in diesem Kontext ist außerdem der Resektionsstatus (R0/R1/R2). In der Studienpopulation sind R1-Resektionen unter den Operierten mit ähnlichen Anteilen vertreten (Interventionsarm: n = 30, 9,3 %; Kontrollarm: n = 32, 10,4 %; KEYNOTE 689, Tabelle 14.1-11). Selbst bei Annahme der strengeren S3-Leitlinien-Definition (Resektionsrand < 5 mm) bildet die betreffende Teilgruppe nur einen marginalen und gleichverteilten Anteil der Gesamtpopulation. Darüber hinaus stimmen die Verhältnisse von Hoch- zu Niedrigrisiko in der Studie mit deutschen Real-World-Daten überein: Im Kontrollarm der Studie beträgt das Verhältnis Hoch- zu Niedrigrisiko	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. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> 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.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(ITT) 44,4 % zu 42,2 % (Studienbericht, Tabelle 14.2-43). Diese Ratio entspricht dem deutschen Versorgungskontext für diese Population: Eine retrospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie, basierend auf der WIG2-Datenbank, zeigt, dass jeweils 47,8 % der Patient:innen postoperativ eine Radiochemotherapie oder Radiotherapie erhalten; das entspricht einem Verhältnis zueinander von 50:50 (eigene Berechnung, basierend auf Tabelle 2 in [9]). Vor diesem Hintergrund erscheint die Kritik nicht hinreichend, die Aussagekraft der Studienergebnisse grundlegend in Frage zu stellen. In der Gesamtschau sind die KEYNOTE 689-Daten gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und klinisch relevant: Der Kontrollarm der Studie entspricht dem etablierten, in den Leitlinien empfohlenen deutschen Standard (vgl. zVT-Festlegung); Pembrolizumab und alle Komponenten der Radio-(Chemo)therapie werden in der Studie fachinformations- bzw. leitlinienkonform untersucht (siehe Bewertung des IQWiG S. I.29); und deutsche Patient:innen sind mit 73 Teilnehmern an 12 Prüfzentren (entspricht ca. 10,4% der Studienpopulation) vielzählig vertreten. Des Weiteren werden die Folgetherapien durch das IQWiG als adäquat bewertet (siehe S. I.40). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es besteht keine begründbare Unsicherheit hinsichtlich der Studie KEYNOTE 689. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist umfänglich gegeben. Deutsche Patient:innen können und werden im Rahmen des zugelassenen Anwendungsgebietsleitliniengerecht behandelt.	
S. I.47f	Verzerrung OS <u>Das IQWiG merkt an:</u> <i>Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Der Grund dafür sind abweichende Angaben zum Umgang mit Stratifizierungsfaktoren in den Analysen zwischen den Studienunterlagen und Modul 4 A. Stratifizierungsfaktoren in der Studie KEYNOTE 689 waren die Lokalisation des Primärtumors (Oropharynx/Mundhöhle vs. Larynx vs. Hypopharynx), Tumorstadium (III vs. IVA) und PD-L1-Status (TPS $\geq$ 50 % vs. TPS < 50 %). Davon abweichend wurde bei den in Modul 4 A vorgelegten Analysen des Gesamtüberlebens nicht für den PD-L1-Status (TPS $\geq$ 50 % vs. TPS < 50 %) adjustiert. Der pU begründet dieses Vorgehen nicht. Aus diesem Grund kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht ausgeschlossen werden.</i> <u>Anmerkung:</u>	<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> 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.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Stratifizierungsfaktoren der im Dossier dargestellten Analysen stimmen mit den präspezifizierten Vorgaben des statistischen Analyseplans überein. Wie in den Studiendokumenten transparent dargelegt, war das methodische Vorgehen für den Fall unzureichender Ereigniszahlen in einzelnen Strata vorab klar definiert. Auf Basis eines verblindeten Reviews vor der ersten Interim-Analyse (IA1) griff die präspezifizierte Regelung zur Zusammenlegung der Stratifizierungsfaktoren. Diese Strategie ist in den Studienunterlagen wie folgt dokumentiert: <i>“Based on a blinded review of participant and event counts by stratum prior to the first efficacy interim analysis, if there are <5 event counts in one or more strata for EFS and OS in the CPS ≥10 population, stratification factors will be combined for analysis to ensure sufficient number of events in each stratum. If there are still <5 event counts in one or more strata, small strata will be combined for analysis. The order of stratification factors that the small strata will be combined over is: PD-L1 TPS status, primary tumor site, and tumor stage.</i> <i>Based on a blinded review conducted prior to IA1, per the strata collapsing strategy as described above, four strata will be used for the stratified analysis are as follows:</i>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• <i>Hypopharynx/oropharynx/oral cavity and Stage III</i> • <i>Hypopharynx/oropharynx/oral cavity and Stage IVA</i> • <i>Larynx and Stage III</i> • <i>Larynx and Stage IVA</i> <i>The same strata will be used for the stratified analyses for EFS, OS, and mPR in CPS$\geq$10, CPS$\geq$1, and ITT populations. The same strata used for the analyses at the time of the first efficacy IA will be carried in a future analysis of the same endpoint, even though small strata may not occur at the time of a future analysis [10]."</i> Es ist folglich keine methodische Inkonsistenz, sondern die zwingende Anwendung dieser präspezifizierten Regel, dass der PD-L1 TPS-Status in Modul 4 A nicht als Stratifizierungsfaktor berücksichtigt wurde. Die Fußnoten der entsprechenden Analysen in Modul 4 A weisen die resultierenden Ausprägungen der Stratifizierungsfaktoren aus, nicht die tatsächlich angewendeten Strata und entsprechen damit dem Vorgehen gemäß Studienprotokoll und CSR. Da die Entscheidung zur Zusammenlegung der Strata protokollgemäß vor der Entblindung der Wirksamkeitsdaten („blinded review prior to IA1“) getroffen	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurde, ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung methodisch vollständig ausgeschlossen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die im Dossier für den Endpunkt Gesamtüberleben angewandten Stratifizierungsfaktoren entsprechen vollständig den präspezifizierten und verblindet präzisierten Vorgaben des statistischen Analyseplans. Folglich liegen beim Endpunkt Gesamtüberleben keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und somit auch kein erhöhtes Verzerrungspotential vor. Dementsprechend lässt sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT ableiten.	
S. I.42ff	Scheitern des kurativen Therapieansatzes – Endpunkt EFS <u>Das IQWiG merkt an:</u> <i>„Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt eine Operation gefolgt von Strahlen- oder Strahlenchemotherapie einen kurativen Therapieansatz dar. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung als patientenrelevant erachtet.</i> <i>Allerdings sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt EFS nicht geeignet, den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zu beurteilen und werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird im Folgenden erläutert.</i>	<i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Gemäß der in den Studienunterlagen präspezifizierten Operationalisierung des EFS sollten folgende Ereignisse in den kombinierten Endpunkt eingehen:</i> ▪ <i>Tod jeglicher Ursache</i> ▪ <i>radiologische Krankheitsprogression gemäß Blinded Independent Central Review (BICR), gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1</i> ▪ <i>eine radiologische Krankheitsprogression während der neoadjuvanten Phase, die eine Operation verhindert (diese Teilkomponente wurde erst mit Protokolländerung vom 07.09.2023 Amendment 8 zum Studienprotokoll aufgenommen)</i> ▪ <i>eine lokale Progression oder Fernmetastasen oder Rezidiv (durch Biopsie beurteilt, falls angezeigt)</i> <i>In den Studienunterlagen sowie in Modul 4 A seines Dossiers legt der pU als Hauptanalyse Auswertungen des Endpunkts EFS gemäß BICR vor. Für diese Auswertungen legt er Angaben zu folgenden qualifizierenden Ereignissen vor:</i> ▪ <i>Todesfall</i> ▪ <i>Fernmetastasen</i> ▪ <i>lokale Progression und Fernmetastasen</i>	▪ 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	▪ <i>lokale Progression / Rezidiv</i> <i>Zudem legt der pU eine Auswertung, die er als post hoc adaptiertes EFS gemäß BICR bezeichnet, vor. Diese enthält neben den zuvor genannten qualifizierenden Ereignissen zusätzlich die beiden Komponenten:</i> ▪ <i>keine R0-Resektion</i> ▪ <i>keine Operation</i> <i>Die dargestellten qualifizierenden Ereignisse weichen somit von den präspezifizierten Ereignissen zum EFS ab. Dabei bleibt unklar, wie die in der Studie gemäß Studienprotokoll erhobenen qualifizierenden Ereignisse den dargestellten qualifizierenden Ereignissen zugeordnet wurden.</i> <i>In der vorliegenden Operationalisierung bildet zudem die Teilkomponente lokale Progression das Scheitern des kurativen Therapieansatzes nicht zwangsläufig ab. So bleibt anhand der vom pU vorgelegten Auswertungen unklar, ob eine lokale Progression die kurativ intendierte Operation oder die anschließende Strahlentherapie verhindert hat und damit das Scheitern der Therapiestrategie anzeigt. Erst mit der Protokolländerung vom 07.09.2023 (Amendment 8; ca. 5 Jahre nach Beginn der Studie) wurde die Komponente „radiologische Krankheitsprogression während der neoadjuvanten Phase, die eine Operation verhindert“ in</i>	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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>den Endpunkt EFS aufgenommen. Gemäß der ursprünglichen Operationalisierung des EFS (vor Amendment 8) wurde eine radiologische Krankheitsprogression als Ereignis gewertet, unabhängig davon, ob im Anschluss eine kurativ intendierte Operation durchgeführt wurde (Ausnahme: Nach der Operation ≤ 10 % Restbefall mit invasivem Plattenepithelkarzinom im Resektat und / oder aller untersuchten regionalen Lymphknoten). Für die vorgelegten Analysen bleibt somit unklar, ob Patientinnen und Patienten die vor Amendment 8 einen lokalen Progress zeigten, aber dennoch operiert wurden (und sich potenziell weiterhin im kurativen Therapieansatz befanden), in die Auswertungen eingehen. Auch die EMA kritisiert im EPAR die späte Änderung der Operationalisierung des Endpunkts EFS und weist zudem auf eine durch das Studiendesign bedingte zeitlich unbalancierte Erhebung der Ereignisse hin, die nicht den Empfehlungen der FDA entspricht.</i> <i>Darüber hinaus bleibt unklar, wie die 34 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die die Therapie nach der Randomisierung nicht begonnen haben, in den Auswertungen berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt I 3.1.2).</i> <i>Ungeachtet dieser Kritikpunkte sind die vorgelegten Ergebnisse zum EFS wegen der zu kurzen Beobachtungszeit nicht geeignet, den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Für die Bewertung des Scheiterns des kurativen Ansatzes ist</i>	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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung erforderlich. Diese sollte dabei idealerweise für alle Patientinnen und Patienten den Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven nach dem Ende der Therapie umfassen. Hierdurch wird sichergestellt, dass durch die Behandlung das Scheitern des kurativen Therapieansatzes tatsächlich verhindert und nicht nur hinausgezögert wird. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie empfiehlt für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Nachsorge alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren und anschließend jährlich für weitere 3 Jahre [10]. Dies wird damit begründet, dass die Mehrzahl der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Initialtherapie auftreten. Zwischen dem Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten im Oktober 2023 bis zum vorliegenden Datenschnitt der Studie KEYNOTE 689 vom Juli 2024 lagen jedoch nur 9 Monate. Dies zeigt sich auch am gehäuften Auftreten von administrativen Zensierungen ab Monat 9 in den Kaplan-Meier-Kurven. Der Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven ist somit für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen nicht von der Beobachtungsdauer abgedeckt, sodass das Auftreten von Ereignissen nach dem Ende der Therapie nicht hinreichend sicher beurteilt werden kann.“</i> <u>Anmerkung:</u>	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 Tumorresektion 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,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist ein patientenrelevanter und klinisch relevanter Endpunkt. Das Post-hoc adaptierte EFS bildet dieses Scheitern methodisch sachgerecht ab. Im Folgenden möchten wir auf die Kritikpunkte des IQWiG eingehen und erläutern, warum diese nicht zutreffend sind. Die für diesen Endpunkt gezeigten Vorteile von Pembrolizumab sind valide, methodisch robust und somit relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab. 1 Abbildung des patientenrelevanten Endpunkts „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ Um den patientenrelevanten Endpunkt des „Scheiterns des kurativen Therapieansatzes“ für die Nutzenbewertung vollumfänglich abzubilden, wurde eine Post-hoc-adaptierte EFS-Analyse durchgeführt. Hierzu wurde die Operationalisierung des Studienprotokoll-EFS gemäß BICR um die folgenden zwei qualifizierenden Ereignisse erweitert: ▪ Nichterreichen einer R0-Resektion: Eine R1- oder R2-Resektion wird als Ereignis zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs gewertet. ▪ Ereignisse, die zur Nichtdurchführbarkeit der Operation führen: Dieses Ereignis wird zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression, die die geplante Operation	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.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verhindert, oder zum dokumentierten Zeitpunkt, der nicht durchgeführten Operation erfasst, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Bei Patient:innen, bei denen der Zeitpunkt der nicht durchgeführten Operation nicht erfasst wurde, wurde das Ereignis näherungsweise entweder zum Zeitpunkt des Abbruchs der neoadjuvanten Behandlung (dies betraf 25 Patient:innen im Pembrolizumab-Arm) oder zum Zeitpunkt der Randomisierung gewertet (dies betraf 37 Patient:innen, die randomisiert aber nicht behandelt wurden, 34 davon im SoC-Arm und 3 im Pembrolizumab-Arm, sowie 2 weitere Patient:innen im Pembrolizumab-Arm, für die nach Randomisierung keine weitere Beurteilung vorlag). Die methodische Erweiterung bildet das Scheitern des kurativen Therapieansatzes umfassend ab. Die Robustheit des Effektes für diesen Endpunkt zum Vorteil von Pembrolizumab wird mittels mehrerer Sensitivitätsanalysen unterstrichen (vgl. 4. Berücksichtigung der ITT-Population und Bestätigung der Robustheit durch umfassende Sensitivitätsanalysen). 2 Sicherstellung der methodischen Konsistenz der EFS-Analyse (Amendment 8)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Anpassung des EFS-Endpunktes durch Amendment 8 (07.09.2023) diente der Klarstellung, dass eine radiologische Krankheitsprogression während der neoadjuvanten Phase (sofern sie eine kurativ intendierte Operation nicht ausschließt) nicht als EFS-Ereignis gewertet wird. Da diese präzisierte Definition für die EFS-Analyse einheitlich und uneingeschränkt auf den gesamten Datensatz – also unabhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses – angewendet wurde, ist die methodische Konsistenz vollständig gegeben. Die im Bericht geäußerten Bedenken bezüglich der Vergleichbarkeit der Patientengruppen sind somit unbegründet. 3. Transparenz bezüglich der Zuordnung von EFS-Ereignissen Um dem Hinweis des IQWiG zur Nachvollziehbarkeit der Ereignis-Zuordnungen für das post-hoc-adaptierte EFS zu entsprechen, legt MSD mit dieser Stellungnahme die Tabelle A - 1 vor. ▪ Diese Tabelle enthält eine detailliertere Aufschlüsselung der „Art des ersten Ereignisses“. Im Dossier wurden die für die Krankheitsprogression zusammengefassten Kategorien gemäß EFS nach BICR dargestellt. ▪ Nun wird explizit die Anzahl der Krankheitsprogressionen, die eine Operation verhinderten (14 im Pembrolizumab-Arm vs. 0 im Kontrollarm), der Rezidive nach R0-Resektion (22 im Pembrolizumab-Arm vs. 27 im Kontrollarm), sowie der	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rezidive und Fernmetastasen nach R0-Resektion (1 im Pembrolizumab-Arm vs. 4 im Kontrollarm) ausgewiesen. Ein Abgleich mit Tabelle 4-34 im Nutzendossier zeigt, dass zwei Ereignisse im Pembrolizumab-Arm methodisch präziser eingeordnet wurden: Jeweils ein Ereignis wurde von den Kategorien „Fernmetastasen“ bzw. „Lokale Progression/Rezidiv“ in die Gruppe „Krankheitsprogression, die eine Operation verhindert“ (unter „No Surgery“) umklassifiziert. Begründung: Bei beiden Patient:innen wurde das Progressionsereignis genau zum selben Zeitpunkt dokumentiert wie die Entscheidung, die Operation nicht durchzuführen. Weil die Krankheitsprogression ursächlich für das Ausfallen der Operation war, bildet die neue Zuordnung diesen kausalen Zusammenhang nun genauer ab. Die detaillierte Aufschlüsselung der „Art des ersten Ereignisses“ wird konsistent für alle nachgereichten Sensitivitätsanalysen bereitgestellt. 4. Berücksichtigung der ITT-Population und Bestätigung der Robustheit durch umfassende Sensitivitätsanalysen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patient:innen, die die Therapie nach der Randomisierung nicht begonnen haben, gehen als Teil der ITT-Population als Ereignis „keine Operation“ mit in die Analysen des Post hoc-adaptierten EFS mit ein. Da für diese Patient:innen der Zeitpunkt der nicht durchgeführten Operation nicht vorlag, wurde näherungsweise der Zeitpunkt der Randomisierung als Ereigniszeitpunkt gewählt. Die Robustheit des Ergebnisses des Post-hoc-adaptierten EFS wird durch drei Sensitivitätsanalysen untermauert. Diese prüfen die Stabilität der Ergebnisse unter verschiedenen, teils sehr konservativen Annahmen bezüglich der Patient:innen, die die Therapie nach der Randomisierung nicht begonnen haben. ▪ Sensitivitätsanalyse 1: Ausschluss der randomisierten und nicht behandelten Patient:innen A. Diese Analyse zeigt, dass der signifikante Vorteil von Pembrolizumab auch bei einem Ausschluss der 37 randomisierten Patient:innen, die die Studientherapie nicht begonnen haben, bestehen bleibt (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,97]; p = 0,028). Der mediane Unterschied in der ereignisfreien Zeit beträgt 17 Monate zugunsten des Pembrolizumab-Arms (Tabelle A - 2; Abbildung A - 1; Tabelle A - 3). - B.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	▪ Sensitivitätsanalyse 3: Berücksichtigung neuer Erkenntnisse zu Operationen außerhalb der Studie C. In Rahmen der Vorbereitung dieser Stellungnahme wurde festgestellt, dass 6 der 37 randomisierten, aber nicht behandelten Patient:innen sich einer Operation außerhalb des Studienprotokolls unterzogen (2 im Pembrolizumab-Arm vs. 4 im Kontrollarm). Da für diese Operationen keine pathologischen Befunde vorliegen, wurde für diese Sensitivitätsanalyse die konservative Annahme einer Komplettresektion (R0) getroffen. Entsprechend wurden für diese 6 Patient:innen nachfolgend aufgetretene EFS-Ereignisse zum protokollgemäß definierten Zeitpunkt gewertet, während Patient:innen ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert wurden. Für die übrigen 31 Patient:innen, die sich keiner Operation unterzogen, wurde im Vergleich zur dargestellten Analyse im Dossier ein alternativer, konservativerer Ereigniszeitpunkt imputiert. Anstelle des Zeitpunkts der Randomisierung wurde für sie der spätmöglichste Zeitpunkt der nicht durchgeführten Operation (4 Wochen nach Randomisierung im Kontrollarm, 6 Wochen + 10 Tage im Pembrolizumab-Arm) als	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ereigniszeitpunkt verwendet oder der Zeitpunkt der Krankheitsprogression, die die geplante Operation verhindert, falls dieses Ereignis zuerst eintrat. Diese Analyse zeigt absolut konsistente Ergebnisse zur Analyse im Dossier - sowohl hinsichtlich des Punktschätzers als auch des Konfidenzintervalls: HR [95 %- KI]: 0,68 [0,55; 0,84]; p < 0,001. Der mediane Unterschied in der ereignisfreien Zeit beträgt 25,1 Monate zugunsten des Pembrolizumab-Arms (Tabelle A - 4; Abbildung A - 2; Tabelle A - 5). D. ▪ Sensitivitätsanalyse 2: Prüfung des hypothetischen Szenarios einer erfolgreichen Operation für alle randomisierten Patient:innen, die die Therapie nicht begonnen haben, und vor der hypothetischen Operation kein EFS-Ereignis hatten und nicht verstorben sind E. Diese Sensitivitätsanalyse simuliert folgendes konservative Szenario: Für alle randomisierten Patient:innen, die die Studienbehandlung nicht begonnen haben, wird eine Operation außerhalb der Studie mit erfolgreicher Komplettresektion (R0) angenommen. F. Dies hat zur Folge, dass diese Patient:innen, die hauptsächlich dem Kontrollarm zugeordnet waren	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(34 im Kontrollarm vs. 3 im Pembrolizumab-Arm) nicht per se als initiales EFS-Ereignis („keine Operation“) gewertet werden. Stattdessen werden sie so behandelt, als hätten sie den kurativen Weg zunächst erfolgreich beschritten. Sie gehen nur dann als Ereignis in die Analyse ein, wenn bei ihnen zu einem späteren Zeitpunkt ein im Studienprotokoll definiertes Ereignis (z. B. Rezidiv, Fernmetastasen oder Tod) auftritt. G. Die Analyse berücksichtigt dabei auch den Fall, dass Patient:innen bereits vor dem Zeitpunkt der hypothetischen Operation ein EFS-Ereignis erlitten oder verstorben sind. In diesem Fall wird dieses frühere Ereignis für die Analyse herangezogen. H. Das Ergebnis dieser Analyse bestätigt die Robustheit des EFS-Effektes zum Vorteil von Pembrolizumab auch unter diesem stark konservativen Szenario (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,59; 0,92]; p = 0,006). Der mediane Unterschied in der ereignisfreien Zeit beträgt 19,1 Monate zugunsten des Pembrolizumab-Arms (Tabelle A - 6; Abbildung A - 3; Tabelle A - 7). Zusammenfassend belegen diese Analysen konsistent, dass die Studienergebnisse zum Endpunkt EFS über eine Reihe von methodisch strengen und konservativen Annahmen hinweg stabil	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und valide sind. Der beobachtete Behandlungsvorteil von Pembrolizumab ist robust und wird durch die im Dossier zugrunde gelegten Annahmen für die randomisierten, aber nicht behandelten Patient:innen nicht verzerrt. 5.Abdeckung des Hochrisikozeitraums für Rezidive durch die Nachbeobachtungsdauer Die Dauer der Nachbeobachtung nach Therapieende für Patient:innen mit CPS ≥ 1 in der KEYNOTE-689-Studie ist in Tabelle A - 8 dargestellt. Patient:innen im Pembrolizumab-Arm wurden ausgehend vom Zeitpunkt der letzten Behandlung bis zum Datenschnitt im Median für 134,4 Wochen (2,6 Jahre) und im Kontrollarm für 146,5 Wochen (2,8 Jahre) nachbeobachtet. Dies deckt den in der Fachliteratur und von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie definierten Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven von 1 bis 2 Jahren für das vorliegende Anwendungsgebiet ab [11-13]. Vor diesem Hintergrund lassen sich die in der Nutzenbewertung geäußerten Bedenken, der Hochrisikozeitraum sei für einen relevanten Anteil der Patient:innen nicht abgedeckt, durch die vorgelegten klinischen Daten ausräumen. Aus der in Tabelle A - 8. dargestellten Nachbeobachtungszeiten ausgehend vom Zeitpunkt der letzten Behandlung bis zum Datenschnitt, zeigt sich für die Angabe des ersten Quartils, dass 75% der Patient:innen im	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pembrolizumab-Arm eine Nachbeobachtungszeit von mind. 1,4 Jahren hatten. Für den Kontrollarm lag dieser Wert entsprechend bei 1,7 Jahren. Damit überschreitet die Nachbeobachtungszeit für den ganz überwiegenden Anteil der Patient:innen die vom IQWiG angeführten 9 Monate deutlich und erlauben eine hinreichend sichere Beurteilung des Auftretens von Ereignissen. Es ist bemerkenswert, dass sich der Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab im Endpunkt EFS bereits zu diesem frühen Zeitpunkt deutlich und signifikant zeigt. Dies wird durch den gezeigten Überlebensvorteil unterstrichen, der zeigt, wie früh die Patient:innen versterben, wenn die kurative Behandlung nicht zum gewünschten Erfolg führt. In der Gesamtschau ist damit offensichtlich, dass die Vermeidung des frühen Scheiterns des kurativen Therapieansatzes sich direkt in ein längeres Überleben der Patient:innen übersetzt und damit belastbar geschätzt werden kann. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die vorgelegte Post hoc adaptierte EFS-Analyse bildet das Scheitern des kurativen Therapieansatzes methodisch sachgerecht ab. Die mit dieser Stellungnahme nachgereichten Sensitivitätsanalysen bestätigen den relevanten Vorteil von Pembrolizumab und zeigen die Robustheit des EFS-Ergebnisses. Der Endpunkt EFS sollte folglich für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.34 Z. 34ff S. I.48 Z. 8ff	Nebenwirkungen – Gründe, warum die Therapie nicht begonnen wurde <u>Das IQWiG merkt an:</u> <i>„Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (n = 34, 10 % der randomisierten Patientinnen und Patienten) hat die Therapie mit der Studienbehandlung nach der Randomisierung nicht begonnen (im Interventionsarm: n = 3 bzw. 1 %). Die Gründe hierfür sind unklar. Diese Patientinnen und Patienten gehen nicht in die Auswertung für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ein und dies wird beim Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe Abschnitt I 3.2.2).“</i> <i>„Für die Ergebnisse der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Dies ist darin begründet, dass ein großer Unterschied (> 5 Prozentpunkte) zwischen den Studienarmen hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten vorliegt, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.“</i> <u>Anmerkung:</u> In der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 689 begannen im Kontrollarm 35 Patient:innen (entsprechend n = 34 in der vom IQWiG betrachteten relevanten Teilpopulation) die Therapie nach der Randomisierung nicht. In der Mehrzahl der Fälle (n = 19) zogen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Studienteilnehmer:innen ihre Einwilligung zurück. Dies ist ein in offenen (open-label) Studien gut beschriebenes Phänomen, wenn Betroffene nach der Randomisierung erfahren, dass sie nicht dem experimentellen Interventionsarm zugewiesen wurden. Weitere Gründe für den Nicht-Beginn im Kontrollarm sind eine zu diesem frühen Zeitpunkt bereits vorliegende Krankheitsprogression (n = 6), die Entscheidung der Prüfer:in / des Prüfarztes (n = 4) sowie das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (n = 4). Jeweils eine Person wurde aufgrund einer Protokollverletzung bzw. einer fehlerhaften Randomisierung nicht behandelt. Im Interventionsarm ist die Zahl der randomisierten, aber nicht mit der Behandlung begonnenen Patient:innen mit n = 3 erwartungsgemäß geringer. Gründe sind hier der Rückzug der Einwilligung durch die/den Teilnehmenden (n = 2) sowie die Entscheidung des Prüfarztes (n = 1). Ein Blick auf die Operationsraten zeigt, dass dieser, durch das offene Studiendesign bedingte, initiale Drop-out sich nicht auf den Anteil der durchgeführten Operationen auswirkt. Der Anteil der Patient:innen, die letztlich nicht operiert wurden, ist in beiden Studienarmen nahezu identisch (11,0 % vs. 12,5 % für die Gesamtpopulation). Die operative Behandlungsphase wurde somit von vergleichbaren Patientenanteilen erreicht. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	MSD legt im Rahmen dieser Stellungnahme transparent die Gründe dar, weshalb eine Therapie nach Randomisierung nicht begonnen wurde. Der Nicht-Beginn der Therapie im Kontrollarm ist in der Mehrzahl der Fälle auf die Rücknahme der Einwilligung im Rahmen des offenen Studiendesigns zurückzuführen und stellt keinen systematischen Mangel der Studiendurchführung dar. Da der Anteil der nicht operierten Patient:innen im weiteren Verlauf in beiden Armen gut vergleichbar ist, ergibt sich keine systematische Verzerrung für das Gesamtsicherheitsprofil. Vor diesem Hintergrund ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nicht angemessen.	
S. I.45f	Nebenwirkungen – Auswertungen <u>Das IQWiG merkt an:</u> <i>Aufgrund des Studiendesigns werden die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm jedoch früher operiert und beginnen früher mit der adjuvanten Therapie als im Interventionsarm. Diese durch das Studiendesign bedingte zeitliche Verschiebung von Operation und adjuvanter Therapie im Interventionsarm führt dazu, dass unerwünschte Ereignisse der Operation sowie der adjuvanten Radio(chemo)therapie im Vergleichsarm zwar zu einem früheren Zeitpunkt jedoch regelhaft nicht in einer anderen Frequenz als im</i>	<u>Nebenwirkungen</u> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Interventionsarm auftreten. Durch die zeitliche Verschiebung der Ereignisse können sich Effektschätzungen in den Ereigniszeitanalysen ergeben, die in der vorliegenden Add-on-Therapie mit Pembrolizumab ggf. nicht plausibel sind und daher nicht unmittelbar als Vor- bzw. Nachteil interpretiert werden können.</i> <u>Anmerkung:</u> Aufgrund des perioperativen Therapieansatzes von Pembrolizumab mit einer neoadjuvanten Phase kommt es im Vergleich zum Standard of Care (SoC) studienbedingt zu einer zeitlichen Verschiebung der Folge-Therapieabschnitte (Operation und adjuvante Radio(chemo)therapie). Diese Asynchronität ist eine inhärente und methodisch unvermeidbare Eigenschaft des innovativen Studiendesigns. Um den signifikant abweichenden Behandlungs- und Beobachtungsdauern (mediane Behandlungsdauer: 9,1 Monate vs. 2,9 Monate; mediane Beobachtungsdauer für UE: 9,9 Monate vs. 3,9 Monate) Rechnung zu tragen, wurden im Dossier primär Time-to-Event-Analysen vorgelegt, was das IQWiG grundsätzlich als sachgerecht einstuft. Die vom IQWiG als Alternative vorgeschlagene Betrachtung des relativen Risikos innerhalb einer festen Beobachtungsdauer von ca. einem Jahr bildet die vorliegende asymmetrische Studienkonstellation methodisch jedoch nur unvollständig ab. Ein solches festes Zeitfenster würde dazu führen, dass im SoC-Arm eine	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. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> 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.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mehrmonatige therapiefreie Zeit in die Betrachtung einfließt, während Patientinnen und Patienten im Interventionsarm weiterhin aktiv mit Pembrolizumab behandelt werden. Ein direkter Vergleich mittels relativem Risiko würde den Interventionsarm somit systematisch benachteiligen, da Ereignisse aus einer Phase der aktiven Therapie mit einer reinen Nachsorgephase verglichen würden. Zudem erschwert eine lange, pauschale Nachbeobachtungszeit im SoC-Arm die Kausalitätsbewertung, da die Zuordnung später Ereignisse zur ursprünglichen Therapie zunehmend unsicher wird. Dass die zeitliche Verschiebung in den Time-to-Event-Analysen, wie vom IQWiG angemerkt, bei operations- oder radiotherapieassoziierten Ereignissen schwer interpretierbare Effektschätzer erzeugen kann, wird anerkannt. Um die Verträglichkeit dennoch robust und klinisch realitätsnah zu bewerten, ist der Blick auf die absoluten Ereignisraten aufschlussreich: Trotz einer um mehr als sechs Monate längeren aktiven systemischen Therapieexposition im Interventionsarm sind die Anteile vieler Nebenwirkungskategorien im Vergleich zum SoC in einer vergleichbaren Größenordnung (z. B. schwere UEs: 76,2 % vs. 74,7 %). Dies belegt eindrücklich, dass die Hinzunahme von Pembrolizumab die Gesamt-Toxizitätslast der Patientinnen und Patienten nicht wesentlich erhöht.	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Pembrolizumab um ein äußerst etabliertes Produkt mit einem sehr gut untersuchten und im klinischen Praxisalltag gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil handelt. Auch im Rahmen dieses aktuellen Bewertungsverfahrens haben sich aus den vorliegenden Daten keinerlei Hinweise auf neue Sicherheitssignale ergeben. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der Gesamtschau zeigt das bekannte Nebenwirkungsprofil auch im perioperativen Therapieansatz keine neuen Signale. Die Tatsache, dass die absoluten Raten der unerwünschten Ereignisse trotz einer um mehr als sechs Monate längeren aktiven Behandlungsdauer im Interventionsarm nicht relevant erhöht sind, untermauert die gute Verträglichkeit der perioperativen Therapie. Die Nebenwirkungen geben keinen Anlass, den beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes und des Gesamtüberlebens in Frage zu stellen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.46f	Nebenwirkungen – Immunvermittelnde unerwünschte Ereignisse <u>Das IQWiG merkt an:</u> <i>Der pU legt in Modul 4 A seines Dossiers keine Auswertungen zu immunvermittelten UEs, schweren UEs und SUEs für die relevante Teilpopulation vor und begründet dies nicht.</i> <i>In den Studienunterlagen der Studie KEYNOTE 689 liegen für die Gesamtpopulation Angaben zur Häufigkeit der immunvermittelte UEs vor. Diese wurden als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) erfasst. Aufgrund der hinreichenden Ähnlichkeit der Gesamtpopulation zur relevanten Teilpopulation mit einer Überschneidung von etwa 95 % werden die AEOSIs zu den immunvermittelten UEs für die Bewertung herangezogen.</i> <u>Anmerkung:</u> Die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse fallen für die vorliegende Studie unter die Adverse Events of Special Interest (AEOSI). AEOSI sind vordefinierte Ereignisse, die spezifisch auf den Wirkmechanismus des Prüfpräparats zugeschnitten sind, um dessen bekannte oder vermutete Risiken proaktiv zu überwachen. Wenn der Interventionsarm auf einem völlig anderen Wirkprinzip beruht als der Kontrollarm, führt diese Fokussierung zwangsläufig zu einer	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.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhöhten Beobachtungsrate von AEOSI im Interventionsarm, ohne dass dies direkt ein schlechteres Sicherheitsprofil im Gesamten bedeuten muss. Gemäß der neuen Formatvorlage des G-BA werden zusammenfassende Auswertungen zu AEOSI explizit nicht mehr als darzustellende Endpunktkategorie aufgeführt. Die AEOSI werden im Dossier bereits auf zwei wesentliche Weisen adäquat für die Bewertung der Nebenwirkungen berücksichtigt. Zum einen sind sie integraler Bestandteil der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse. Wie bereits an anderer Stelle ausgeführt, zeigen die vorgelegten Time-to-Event-Analysen sowie die Betrachtung der absoluten Ereignisraten, unter Berücksichtigung der um mehr als sechs Monate längeren aktiven Behandlungsdauer im Interventionsarm, dass sich aus den Gesamtraten kein klinisch relevanter Nachteil für Pembrolizumab ableiten lässt. Darüber hinaus werden die AEOSI im Rahmen der Einzelauswertungen nach SOC und PT berücksichtigt. Hier zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse, beziehungsweise erreichen die Anzahl der Ereignisse und/oder die Anzahl der Patienten nicht die in der Formatvorlage des G-BA beschriebene darstellungswürdige Mindestgrenze.	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein scheinbar nachteiliger Effekt für Pembrolizumab ergibt sich einzig bei einer kumulativen Betrachtung der AEOSI unter Anwendung des relativen Risikos, das die unterschiedlichen Beobachtungsdauern ignoriert. Eine solche kumulierte Auswertung der AEOSI ist zudem, wie bereits angemerkt, nach der aktuellen G-BA-Formatvorlage nicht mehr vorgesehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die AEOSI sind in den vorgelegten Gesamtraten sowie den Einzelauswertungen nach SOC und PT vorgabenkonform und vollständig abgebildet. Eine gesonderte, kumulierte Auswertung mittels relativem Risiko wird der Asymmetrie der Beobachtungsdauern nicht gerecht und wird von der aktuellen G-BA-Formatvorlage nicht gefordert. Folglich ist die isolierte Darstellung der AEOSI für das Fazit zum Zusatznutzen nicht relevant.	
S. II.14 Z. 9ff	Patientenzahlen – Bewertung des Vorgehens des pU <u>Das IQWiG merkt an:</u> <i>„Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden ausschließlich die Angaben zur Fragestellung 1 bewertet, da der pU für Fragestellung 2 keine Angaben liefert. Insgesamt ist die Anzahl in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 1 unsicher.“</i>	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).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> Die Gesamtbewertung des IQWiG, die Anzahl in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 sei mit Unsicherheiten behaftet, ist aus Sicht von MSD grundsätzlich nachvollziehbar. Das Kopf-Hals-Karzinom umfasst ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Tumorentitäten und Therapiesituationen. Für dieses Kollektiv liegen nur eingeschränkt epidemiologische Daten vor; häufig beziehen sich verfügbare Datensätze nur auf Teil-entitäten oder spezifische Subgruppen und sind zudem nicht immer vollständig öffentlich zugänglich. Für die Berechnung der Zielpopulation wurden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern sowie Daten aus internationalen Studien herangezogen. Insgesamt wurde seitens MSD die bestmögliche, aktuell verfügbare Evidenz herangezogen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> keine	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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.17 Z. 14ff	Patientenzahlen – Neuberechnung durch das IQWiG <i>„Unter Zugrundelegung der oben aufgeführten Anpassungen lässt sich für Fragestellung 2 (Patientengruppe mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist) eine Anzahl von 151 bis 252 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnen. Insgesamt ergibt sich im Rahmen dieser Neuberechnung eine Anzahl von 2546 bis 4233 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Wie im obigen Abschnitt beschrieben, bleiben die Unsicherheiten, die im Rahmen der Bewertung in Abschnitt II 1.3.2 aufgeführt wurden, weiterhin bestehen.“</i> <u>Anmerkung:</u> Die vom IQWiG im Rahmen des Berichts vorgenommene Neuberechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 unter Anpassung der Untergrenze in Schritt 5b sowie der Anteilsspannen in den Schritten 8a und 8b1 ist nachvollziehbar. Entsprechendes gilt rechnerisch ebenfalls für die vom IQWiG berechnete Spanne in der Fragestellung 2 (Patientengruppe mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist). Ungeachtet dessen bleiben aus Sicht von MSD die bereits zuvor geäußerten inhaltlichen Zweifel an der	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.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abgrenzung und Relevanz der Fragestellung 2 innerhalb des vorliegenden, zugelassenen Anwendungsgebiets bestehen. Diese betreffen jedoch nicht die Nachvollziehbarkeit der rechnerischen Herleitung der Patientenzahlen durch das IQWiG. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> keine	Die im Rahmen der Nutzenbewertung angepassten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.

Literaturverzeichnis

1. Muller, T., M. Braun, D. Dietrich, S. Aktekin, S. Hoft, et al. PD-L1: a novel prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2017.
2. Vermorken, J.B. and P. Specenier. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol*, 2010. 21 Suppl 7: p. vii252–61.
3. Weiler, D. Die Systemtherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie*, 2017. 1: p. 18–21.
4. Botta, L., T. Matsuda, H. Charvat, C. Chiang, W.-C. Lee, et al. Head and neck cancers survival in Europe, Taiwan, and Japan: results from RARECAREnet Asia based on a privacy-preserving federated infrastructure. 2023.
5. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober. 2025.
6. MSD Sharp & Dohme GmbH. European Public Assessment Report (EPAR) Anhang II: KEYTRUDA®. Stand der Information: September. 2025.
7. Uppaluri, R., R.I. Haddad, Y. Tao, C. Le Tourneau, N.Y. Lee, et al. Supplementary Appendix - Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*, 2025. 393(1): p. 37–50.
8. Chow, L., R. Haddad, S. Gupta, A. Mahipal, R. Mehra, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol*, 2016. 34.
9. Kuhnt, T., N. Kossack, L.M. Richter, M. Schultze, U. Osowski, et al. Real-world treatment patterns and survival outcomes associated with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN): a German claims data analysis. Presented at the ESMO Annual Congress, 13-17 September 2024; Barcelona, Spain. 2024
10. MSD Sharp & Dohme GmbH. Supplemental Statistical Analysis Plan (sSAP). A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). 2024
11. Lang, S., B. Wollenberg, M. Dellian, M.K. Steuer-Vogt, K. Schwenzer, et al. Klinische und epidemiologische Daten zu Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs. *Laryngo-Rhino-Otol*, 2002. 81: p. 499–508.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Onkopedia Leitlinie Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Stand: Oktober. 2022; Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopf-hals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html>.
13. Borsetto, D., M. Sethi, J. Polesel, M. Tomasoni, A. Deganello, et al. The risk of recurrence in surgically treated head and neck squamous cell carcinomas: a conditional probability approach. *Acta Oncologica*, 2021. 60:7: p. 942–947.

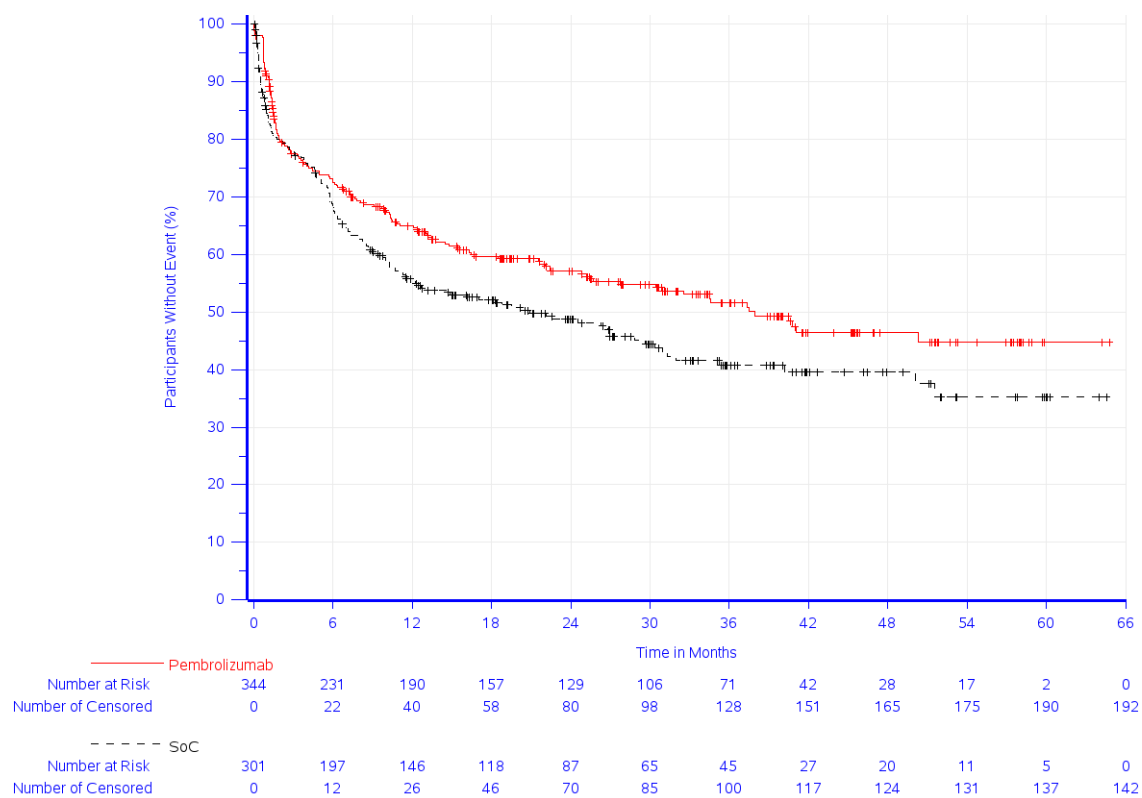
Anhang:

Tabelle A - 1: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben

Study: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 347)	SoC (N ^b = 335)
Type of First Event in Event-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Post-hoc Adapted Analysis) ^c , n (%)		
No event	192 (55.3)	142 (42.4)
Event	155 (44.7)	193 (57.6)
Death	41 (11.8)	36 (10.7)
Distant PD	18 (5.2)	40 (11.9)
Local And Distant PD	1 (0.3)	0 (0.0)
Recurrence	22 (6.3)	27 (8.1)
Recurrence And Distant PD	1 (0.3)	4 (1.2)
No R0 Resection	32 (9.2)	45 (13.4)
No Surgery	40 (11.5)	41 (12.2)
Disease progression that prevents the planned surgery ^d	14 (4.0)	0 (0.0)
Other reasons ^e	26 (7.5)	41 (12.2)
a: Database Cutoff Date: 25JUL2024 b: Number of participants: intention-to-treat population with CPS ≥ 1 c: Analysis for which event-free stage is only acceptable in the curative setting d: Two participants who had an EFS event at the same time of 'No Surgery' are included in this category. e: Other Reported Reasons of No Surgery are: Physician Decision, Adverse Event, Withdrawal by Subject, Tumor Found to be Surgically Unresectable, Non-Study Anti-Cancer Therapy, Lost to Follow-up and Randomized but Not Treated BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; EFS: Event-Free Survival; PD: Progressive Disease; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SoC: Standard of Care		

Tabelle A - 2: Ergebnisse für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben - Sensitivitätsanalyse 1

Study: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}
Event-Free Survival (Post-hoc Adapted Analysis - Sensitivity Analysis 1) ^f	344	152 (44.2)	37.9 [25.5; -]	301	159 (52.8)	20.9 [11.6; 30.4]	0.78 [0.62; 0.97]	0.028
a: Database Cutoff Date: 25JUL2024 b: Number of participants: intention-to-treat population with CPS $\geq$ 1 (Randomized and not Treated excluded) c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by primary tumor site (oropharynx/oral cavity vs. larynx vs. hypopharynx) and tumor stage (III vs. IVA). Ties are handled using Efron's method e: Two-sided p-value using Wald test f: Analysis for which event-free stage is only acceptable in the curative setting. Sensitivity Analysis 1 as per post-hoc adapted EFS excluding participants that were randomized but not treated CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; IRC: Independent Review Committee; SoC: Standard of Care								



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
 Event-Free Survival (Post-hoc Adapted Analysis - Sensitivity Analysis 1)

Abbildung A - 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben - Sensitivitätsanalyse 1

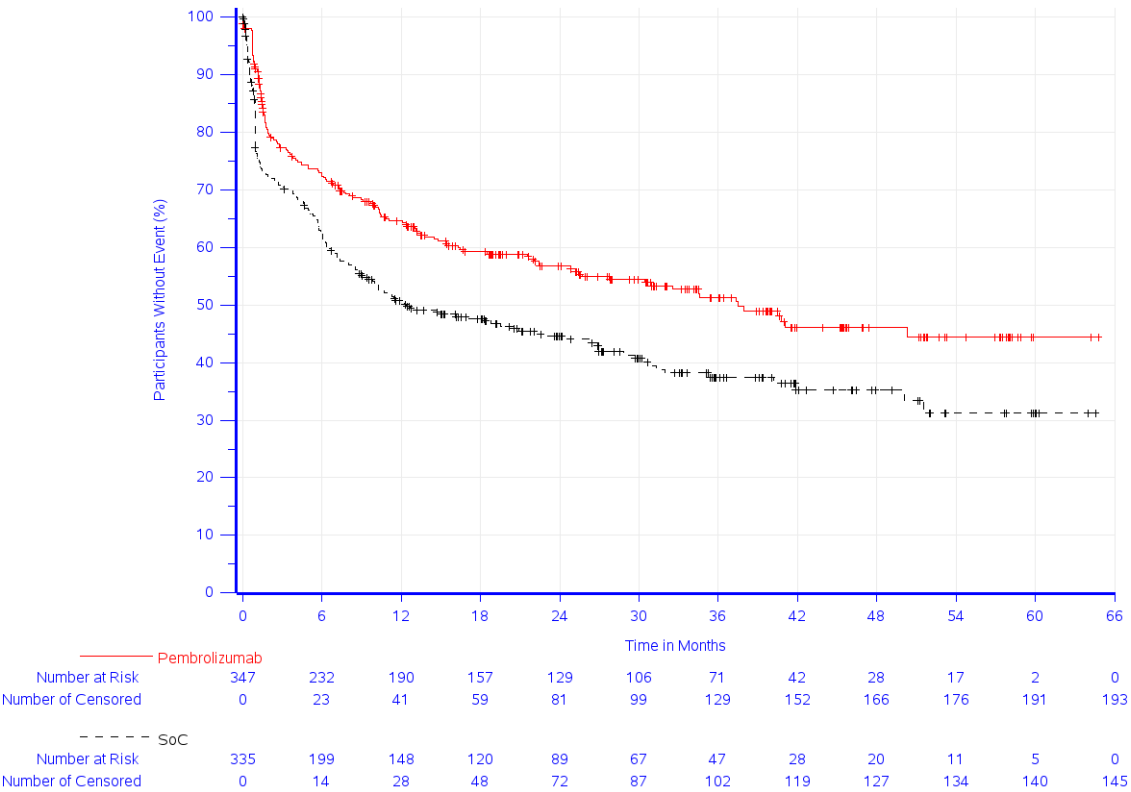
Tabelle A - 3: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben - Sensitivitätsanalyse 1

Study: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 344)	SoC (N ^b = 301)
Type of First Event in Event-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Post-hoc Adapted Analysis - Sensitivity Analysis 1) ^c , n (%)		
No event	192 (55.8)	142 (47.2)
Event	152 (44.2)	159 (52.8)
Death	41 (11.9)	36 (12.0)
Distant PD	18 (5.2)	40 (13.3)
Local And Distant PD	1 (0.3)	0 (0.0)
Recurrence	22 (6.4)	27 (9.0)
Recurrence And Distant PD	1 (0.3)	4 (1.3)
No R0 Resection	32 (9.3)	45 (15.0)
No Surgery	37 (10.8)	7 (2.3)
Disease progression that prevents the planned surgery ^d	14 (4.1)	0 (0.0)
Other reasons ^e	23 (6.7)	7 (2.3)
a: Database Cutoff Date: 25JUL2024 b: Number of participants: intention-to-treat population with CPS $\geq$ 1 (Randomized and not Treated excluded) c: Analysis for which event-free stage is only acceptable in the curative setting. Sensitivity Analysis 1 as per post-hoc adapted EFS excluding participants that were randomized but not treated d: Two participants who had an EFS event at the same time of 'No Surgery' are included in this category e: Other Reported Reasons of No Surgery are: Physician Decision, Adverse Event, Withdrawal by Subject, Tumor Found to be Surgically Unresectable, Non-Study Anti-Cancer Therapy and Lost to Follow-up BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; EFS: Event-Free Survival; PD: Progressive Disease; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SoC: Standard of Care		

Tabelle A - 4: Ergebnisse für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben - Sensitivitätsanalyse 3

Study: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	Participants with Event		Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Participants with Event		Median Time ^c in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}
	N ^b	n (%)		N ^b	n (%)			
Event-Free Survival (Post-hoc Adapted Analysis - Sensitivity Analysis 3) ^f	347	154 (44.4)	37.5 [25.5; -]	335	190 (56.7)	12.4 [8.8; 24.6]	0.68 [0.55; 0.84]	< 0.001

a: Database Cutoff Date: 25JUL2024
b: Number of participants: intention-to-treat population with CPS ≥ 1
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by primary tumor site (oropharynx/oral cavity vs. larynx vs. hypopharynx) and tumor stage (III vs. IVA). Ties are handled using Efron's method
e: Two-sided p-value using Wald test
f: Analysis for which event-free stage is only acceptable in the curative setting. Sensitivity Analysis 3 as per post-hoc adapted EFS where participants that were randomized but not treated were considered 'No Surgery' event and event date was at the expected surgery date (4 weeks after randomization for SoC and 6 weeks + 10 days for Pembrolizumab), unless either of the following occurred: the per protocol EFS event based on BICR assessment occurred prior to the No Surgery date, in which case the per protocol EFS event based on BICR assessment was considered, or the participant had an 'off-study' surgery, in which case the per protocol EFS event or censored based on BICR assessment, was considered.
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; IRC: Independent Review Committee; SoC: Standard of Care



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Event-Free Survival (Post-hoc Adapted Analysis - Sensitivity Analysis 3)

Abbildung A - 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben - Sensitivitätsanalyse 3

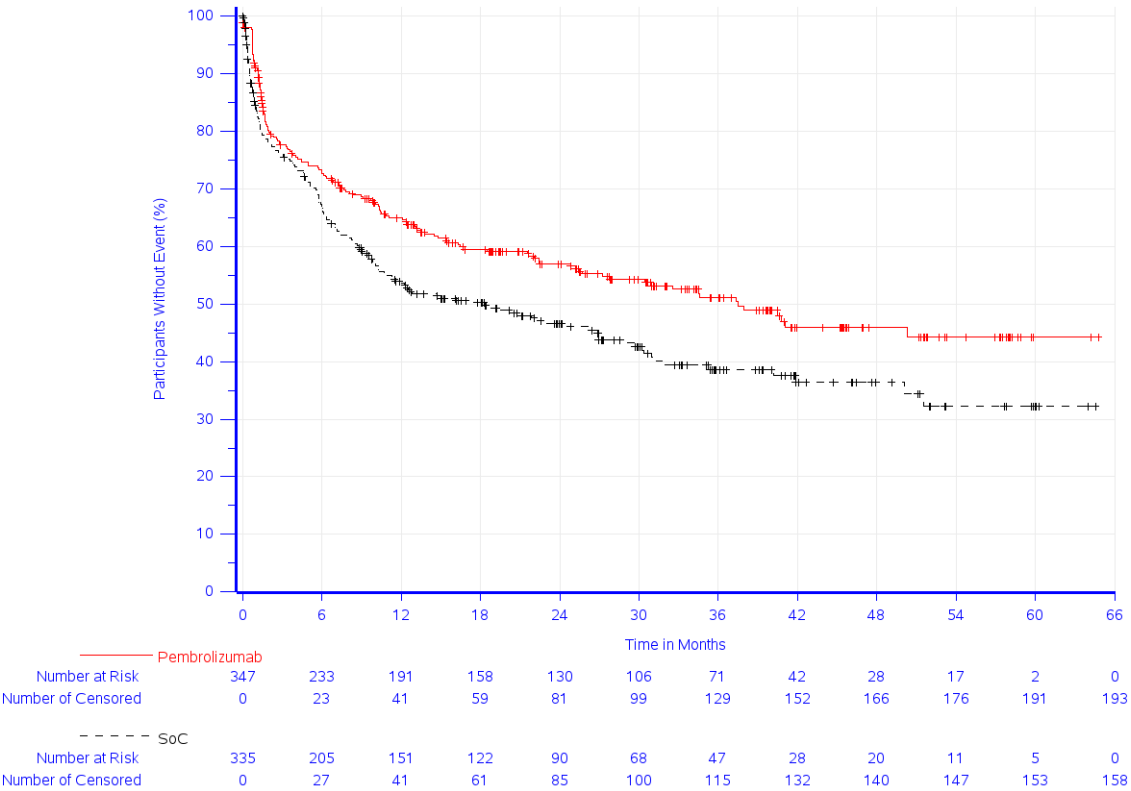
Tabelle A - 5: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben - Sensitivitätsanalyse 3

Study: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 347)	SoC (N ^b = 335)
Type of First Event in Event-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Post-hoc Adapted Analysis - Sensitivity Analysis 3) ^c , n (%)		
No event	193 (55.6)	145 (43.3)
Event	154 (44.4)	190 (56.7)
Death ^d	42 (12.1)	38 (11.3)
Distant PD	18 (5.2)	40 (11.9)
Local And Distant PD	1 (0.3)	0 (0.0)
Recurrence	22 (6.3)	27 (8.1)
Recurrence And Distant PD	1 (0.3)	4 (1.2)
No R0 Resection	32 (9.2)	45 (13.4)
No Surgery	38 (11.0)	36 (10.7)
Disease progression that prevents the planned surgery ^{e,f}	14 (4.0)	4 (1.2)
Other reasons ^g	24 (6.9)	32 (9.6)
a: Database Cutoff Date: 25JUL2024 b: Number of participants: intention-to-treat population with CPS $\geq$ 1 c: Analysis for which event-free stage is only acceptable in the curative setting. Sensitivity Analysis 3 as per post-hoc adapted EFS where participants that were randomized but not treated were considered 'No Surgery' event and event date was at the expected surgery date (4 weeks after randomization for SoC and 6 weeks + 10 days for Pembrolizumab), unless either of the following occurred: the per protocol EFS event, as per BICR assessment, occurred prior to the No Surgery date, in which case the per protocol EFS event, as per BICR assessment, was considered, or the participant had an 'off-study' surgery, in which case the per protocol EFS event or censored, as per BICR assessment, was considered. d: One randomized but not treated participant who died before expected surgery date and 2 participants who had 'off-study' surgery are included e: Two participants who had an EFS event at the same time of 'No Surgery' are included in this category f: 4 randomized but not treated participants who had Local PD before the expected surgery date are included g: Other Reported Reasons of No Surgery are: Physician Decision, Adverse Event, Withdrawal by Subject, Tumor Found to be Surgically Unresectable, Non-Study Anti-Cancer Therapy, Lost to Follow-up and Randomized but Not Treated BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; EFS: Event-Free Survival; PD: Progressive Disease; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SoC: Standard of Care		

Tabelle A - 6: Ergebnisse für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben - Sensitivitätsanalyse 2

Study: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab			SoC			Pembrolizumab vs. SoC	
	Participants with Event		Median Time ^c Months in [95 %-CI]	Participants with Event		Median Time ^c Months in [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}
	N ^b	n (%)		N ^b	n (%)			
Event-Free Survival (Post-hoc Adapted Analysis - Sensitivity Analysis 2) ^f	347	154 (44.4)	37.5 [25.5; -]	335	177 (52.8)	18.4 [10.3; 26.9]	0.74 [0.59; 0.92]	0.006

a: Database Cutoff Date: 25JUL2024
b: Number of participants: intention-to-treat population with CPS ≥ 1
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by primary tumor site (oropharynx/oral cavity vs. larynx vs. hypopharynx) and tumor stage (III vs. IVA). Ties are handled using Efron's method
e: Two-sided p-value using Wald test
f: Analysis for which event-free stage is only acceptable in the curative setting. Sensitivity Analysis 2 as per post-hoc adapted EFS, where patients that are randomized but not treated were as per protocol defined EFS based on BICR assessment
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; IRC: Independent Review Committee; SoC: Standard of Care



Study: KEYNOTE 689 (Database Cutoff Date: 25JUL2024)
Event-Free Survival (Post-hoc Adapted Analysis - Sensitivity Analysis 2)

Abbildung A - 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben - Sensitivitätsanalyse 2

Tabelle A - 7: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben - Sensitivitätsanalyse 2

Study: KEYNOTE 689 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 347)	SoC (N ^b = 335)
Type of First Event in Event-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Post-hoc Adapted Analysis - Sensitivity Analysis 2)^c, n (%)		
No event	193 (55.6)	158 (47.2)
Event	154 (44.4)	177 (52.8)
Death	43 (12.4)	49 (14.6)
Distant PD	18 (5.2)	40 (11.9)
Local And Distant PD	1 (0.3)	0 (0.0)
Recurrence	22 (6.3)	28 (8.4)
Recurrence And Distant PD	1 (0.3)	4 (1.2)
No R0 Resection	32 (9.2)	45 (13.4)
No Surgery	37 (10.7)	11 (3.3)
Disease progression that prevents the planned surgery ^{d,e}	14 (4.0)	4 (1.2)
Other reasons ^f	23 (6.6)	7 (2.1)
a: Database Cutoff Date: 25JUL2024 b: Number of participants: intention-to-treat population with CPS ≥ 1 c: Analysis for which event-free stage is only acceptable in the curative setting. Sensitivity Analysis 2 as per post-hoc adapted EFS, where patients that are randomized but not treated were as per protocol defined EFS based on BICR assessment d: Two participants who had an EFS event at the same time of 'No Surgery' are included in this category e: 4 randomized but not treated participants who had Local PD before the expected surgery date are included f: Other Reported Reasons of No Surgery are: Physician Decision, Adverse Event, Withdrawal by Subject, Tumor Found to be Surgically Unresectable, Non-Study Anti-Cancer Therapy and Lost to Follow-up BICR: Blinded Independent Central Review; CPS: Combined Positive Score; EFS: Event-Free Survival; PD: Progressive Disease; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SoC: Standard of Care		

Tabelle A - 8: Übersicht der Nachbeobachtungszeit nach Therapieende

	Study: KEYNOTE 689 ^a	
	Pembrolizumab N ^b =345	SoC N ^b =300
Theoretical (maximum) Post-Treatment Follow Up Time (Weeks)^c		
Mean (SD)	133.7 (75.5)	150.4 (74.0)
Median (Q1; Q3)	134.4 (73.3; 194.6)	146.5 (85.8; 213.8)
Min; Max	0.1; 281.4	9.3; 288.3
Actual Post-Treatment Follow Up Time (Weeks)^d		
Mean (SD)	99.7 (75.7)	108.4 (77.9)
Median (Q1; Q3)	88.3 (33.6; 157.7)	91.3 (45.7; 164.4)
Min; Max	0.1; 275.4	0.1; 288.3
a: Database Cutoff Date: 25JUL2024 b: Number of participants: all-participants-as-treated population with CPS ≥ 1 c: Calculated from the date of last treatment until the database cutoff date, for all participants d: Calculated from the date of last treatment until the date of death, the earliest of date of last contact, or the database cutoff date if the participant is still alive CPS: Combined Positive Score; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation; SoC: Standard of Care		

5.2 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	<< 13.März.2026 >>
Stellungnahme zu	<< Pembrolizumab/Keytruda >>
Stellungnahme von	<<GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02. März 2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Pembrolizumab im neuen Anwendungsgebiet: Resezierbares lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Pembrolizumab als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist. GSK untersucht mit Dostarlimab ebenfalls einen Wirkstoff zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region in einer laufenden Phase 3 Studie.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Die Hinzunahme eines medizinisch-fachlichen Beraters im Rahmen der Dossierbewertung wird grundsätzlich begrüßt. Es bleibt jedoch unklar, welche Beiträge zur Dossierbewertung vom IQWiG übernommen bzw. nur „zur Kenntnis genommen“ wurden. Eine transparente Darstellung der medizinisch-fachlichen Beiträge, wie sie auch im Rahmen der mündlichen Anhörung üblich ist, ist zu überdenken.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 30 ff	Anmerkung: Das IQWiG zieht in der vorläufigen Nutzenbewertung, die vom G-BA am 04. Juni 2024 im Rahmen des Beratungsgesprächs festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie heran, welche auf dem, am damaligen Zeitpunkt geplanten Anwendungsgebiet beruht. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Modul 1 und im Modul 3 A des vorliegenden Dossiers nachvollziehbar dar: „Die nach der Beratung im Rahmen des Zulassungsprozesses erfolgte Änderung des Anwendungsgebietes beinhaltet die Einschränkung des Chemotherapie-Kombinationspartners innerhalb der Radiochemotherapie auf Cisplatin sowie die Beschränkung auf Patient:innen mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1). Das jetzt zugelassene Anwendungsgebiet setzt explizit eine Cisplatin-Eignung voraus, sodass für die vorliegende Nutzenbewertung nun ausschließlich die in Abschnitt 3.1.1 angegebene zVT relevant ist. Die in der G-BA-Beratung ursprünglich benannte zusätzliche Teilpopulation b) ist nicht mehr Teil des Anwendungsgebiets und entfällt somit“. KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit	Zweckmäßige Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ein Therapieschema bestehend aus - einer Operation (Tumorresektion) - gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von: ○ adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und ○ adjuvanter Radiotherapie b) <u>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</u>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Verweis des IQWiG, dass Pembrolizumab „gemäß Fachinformation in der adjuvanten Behandlung in Kombination mit Radiotherapie mit oder ohne begleitender Cisplatin-Therapie zugelassen“ ist, spiegelt nicht wider, dass damit auch Cisplatin ungeeignete Patienten umfasst sind, sondern dass Cisplatin geeignete Patienten unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils mit oder ohne Cisplatin behandelt werden sollen. Diesen Sachverhalt des zulassungsbegründenden Studiendesigns erläutert das IQWiG dann auch auf Seite 40: „Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativen Rezidivrisiko erhielten adjuvant eine Radiotherapie in Kombination mit Cisplatin und im Interventionsarm zusätzlich Pembrolizumab [...]“. Patientinnen und Patienten mit niedrigem postoperativen Rezidivrisiko erhielten adjuvant eine Radiotherapie und im Interventionsarm zusätzlich Pembrolizumab [...]“. Vorgeschlagene Änderung: Streichung aller Passagen und Aussagen in der vorläufigen Nutzenbewertung, welche sich auf die ursprüngliche aber jetzt nicht	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 <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mehr umfasste Teilpopulation 2 „erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie“ beziehen.	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.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bleibt von dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unberührt.

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme DGMKG

Datum	14.03.2026
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda (2025-12-01-D-1264)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG), Hofheim

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter, Würzburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Der Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" ist ein klinisch relevanter Endpunkt. (Zeitraum: Randomisation bis Ereignis. Ereignisse: 1) radiographische Progression in der neoadjuvanten Phase, die die Durchführung der geplanten Operation mit kurativem Ansatz verhindert 2) Tod 3) radiographische Progression nach der neoadjuvanten Phase (lokorregionäres Rezidiv oder Fernmetastasierung)	<i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.
- Der statistische Auswertungsplan mit strenger sequentieller, hierarchischer Testung ist positiv hervorzuheben.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
- Die Risikoreduktion (HR) für den primären Endpunkt EFS in den vordefinierten Subgruppen (PD-L1: CPS$\geq$10, HR=0.66; PD-L1: CPS$\geq$1, HR=0.7; ITT HR=0.73) ist erheblich und für Patient*innen-relevant. Eine Einschränkung für die Bewertung der ITT-Kohorte stellt der geringe Anteil an Patienten mit CPS$\leq$1 dar. Dementsprechend wurde von FDA und EMA die Zulassung nur für Patient*innen mit PD-L1 Expression mit CPS$\geq$1 erteilt. - Das relevante Ausmaß der Risikoreduktion spiegelt sich in einer annähernden Verdopplung des medianen EFS und einer deutlichen Reduktion der Fernmetastasierungsrate und des Fernmetastasen-freien Überlebens wider. - Die Reduktion der Fernmetastasierung ist für Patienten ein sehr relevanter Endpunkt über die lokoregionäre Kontrolle hinaus und wurde vom IQWiG nicht hinreichend gewürdigt.	<i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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:

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter, Würzburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	▪ 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

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter, Würzburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Tumorresektion 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter, Würzburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
- Die Protokolländerung für den primären Endpunkt (Amendment 8 vom 07.09.2023; Knüpfung der Bewertung einer Progression in der neoadjuvanten Phase als Ereignis nur, falls eine Operation in kurativer Intention nicht mehr durchführbar ist) stellte eine sinnvolle Anpassung dar. Denn in der primär chirurgischen Therapie ist die Erhaltung der Resektabilität nach neoadjuvanter Therapie essenziell. Kommt es zu einer Progression, die die Resektabilität nicht beeinträchtigt, ist diese als Ereignis nicht relevant.	<i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Zudem war der Anteil an R0-Resektionen im experimentellen Arm erhöht (89.1% vs. 84.7%). Diese höhere Rate an R0 Resektionen weist darauf hin, dass die Resektabilität durch die neoadjuvante Therapie nicht verschlechtert, sondern sogar verbessert wurde.	▪ 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.
- Im experimentellen Arm wurde eine signifikante Reduktion der Patienten mit Hochrisikokonstellation erreicht (Pembrolizumab Arm: 34.5% <i>high risk</i> vs. SOC: 44.4% <i>high risk</i>) - Dieser geringere Anteil von Patienten mit einer Hochrisikokonstellation wirkte sich unmittelbar auf die adjuvante	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter, Würzburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie aus und führte zu einer klinisch relevanten Reduktion der Radiotherapiedosis (mediane Radiotherapiedosis Pembrolizumab Arm: 60Gy vs. SOC: 66Gy) und einer geringeren Rate an kombinierten adjuvanten Radiochemotherapien (Pembrolizumab Arm: 107 Patienten mit Cisplatin + RT vs. SOC: 139 Patienten mit Cisplatin) - Die neoadjuvante Pembrolizumab Therapie führte somit zu einer De-Intensivierung der adjuvanten Therapie mit entsprechender Reduktion der damit verbundenen Morbidität.	
- Für das Gesamtüberleben deutet sich ein Trend für einen Vorteil durch die perioperative Therapie mit Pembrolizumab an. Gemäß des strengen statistischen Auswertungsplanes ist dieser Endpunkt noch nicht final bewertbar.	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. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Der Grund dafür ist die fehlende Adjustierung zum PD-L1-Status (TPS $\geq$

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter, Würzburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
- Die unerwünschten Ereignisse in der Keynote-689 waren dominiert durch bekannte unerwünschte Ereignisse, die der Chirurgie und Radio(chemo)therapie zugeordnet werden können. Die immun-vermittelten unerwünschten Ereignisse ergaben keine neuen Sicherheitssignale. Das Risikoprofil der Therapie mit Pembrolizumab ist hinreichend bekannt und das Management immun-vermittelter UE gut in der Routine etabliert. Mit entsprechender Labordiagnostik, klinischer Aufmerksamkeit für entsprechende Symptome und Patientenaufklärung möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist die Erkennung und Behandlung dieser immun-vermittelten Ereignisse gut möglich.	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.
- Tumor-antigenspezifische Immunzellen befinden sich zu einem großen Anteil im Tumor-Mikromilieu (1, 2). Diese „Tissue resident memory cells (TRM)“ bestimmen das Ausmaß der T-Zell Antwort und werden als Hauptmediatoren der Tumor-spezifischen Immunität angesehen (1). Durch den neoadjuvanten Einsatz von PD1 Antikörpern wie Pembrolizumab können ortsständige, Tumor-spezifische Immunzellen rekrutiert und reaktiviert werden. Diese Effekte der Immuntherapie scheinen für die langfristige Tumorkontrolle von zentraler Bedeutung zu sein. Eine <i>pathologic complete response (HR=0.43)</i> aber auch ein geringeres	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter, Würzburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ansprechen (Pathologic Response $\geq$ 50%; HR=0.5) sind mit einer erheblichen Verbesserung des EFS assoziiert (3). - Diese positiven Effekte der Immuntherapie sollten bei der Bewertung des zusätzlichen Risikos berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter, Würzburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.9 ff „Fragestellung 2“	Anmerkung: Die Studienpopulation war selektiert für Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Teil der Ein- / Ausschlusskriterien). Somit ist eine Bewertung der adjuvanten Therapie im Kontrollarm als unzureichend für Platin-ungeeignete Patienten nicht nachvollziehbar. Vorgeschlagene Änderung: Verzicht auf diesen Abschnitt.	b) <u>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</u> 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).
I.11	Anmerkung: - Die Definition der Hochrisikopopulation in der Keynote-689 Studie durch Extranodale Extension und R1-Resektion (freier Schnittrand $\leq 1\text{mm}$) bildet die Definition der Hochrisikopopulation in der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland hinreichend ab.	<u>Limitationen der Studie KEYNOTE 689</u> Die Entscheidung über eine adjuvante Therapie mit Cisplatin zusätzlich zur adjuvanten 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 ($< 1\text{ mm}$ im primären Resektat) oder extranodale

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter, Würzburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Die Definition der Hochrisikopopulation in den aktuellen Leitlinien beruht auf zwei Phase III Studien. Einerseits der RTOG 9501/ECOG 9501/SWOG 9515 (Intergroup Study 9501) (4), andererseits der EORTC 22931 (5). Diese beiden Studien wurden nach simultaner Publikation in der gleichen Ausgabe des NEJM nochmals gemeinsam in einer gepoolten Daten-Analyse für die gemeinsamen Risikofaktoren („involved margins“, „extracapsular extension“) ausgewertet (6). Für diese beiden gemeinsamen Risikofaktoren wurde ein signifikanter Vorteil der adjuvanten Radiochemotherapie gegenüber der adjuvanten Radiotherapie allein für lokoregionäre Kontrolle, Erkrankungs-freies Überleben und Gesamtüberleben nachgewiesen. I. Die Bewertung der close-margin Situation (Schnitttrand >1mm, aber <5mm) als Hochrisikopopulation wird teilweise kontrovers diskutiert, da diese in der RTOG 9501 und auch in der gemeinsamen Auswertung mit der EORTC 22931 nicht adäquat abgebildet war. - Definition Hochrisikopopulation Intergroup Study 9501: histologic evidence of invasion of two or more regional lymph	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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter, Würzburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nodes, extracapsular extension of nodal disease, and microscopically involved mucosal margins of resection - Definition Hochrisikopopulation EORTC 22931: J. "presence of tumor at the surgical section margins (at 5 mm or less), extracapsular extension (ECE) of nodal disease, clinical involvement of lymph nodes at levels 4 or 5 from carcinomas arising in the oral cavity or oropharynx, perineural disease, and/or vascular embolism... <i>... If the tumor was within 5 mm of the surgical margins, the resection margins were considered to be close."</i> Vorgeschlagene Änderung: Die Definition der Hochrisikopopulation bildet die klinische Versorgungsrealität in Deutschland durch Berücksichtigung der Hauptdefinitions-kriterien R1 und extranodale Extension hinreichend ab. Der Zusatznutzen für Patienten mit einer close margin Situation (Schnitttrand >1mm, aber <5mm) kann nicht bewertet werden, da diese Patienten in der Keynote-689 Studie nicht zur Hochrisikopopulation gezählt wurden.	<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> 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.

Literaturverzeichnis

1. A. P. Ganesan, J. Clarke, O. Wood, E. M. Garrido-Martin, S. J. Chee, T. Mellows, D. Samaniego-Castruita, D. Singh, G. Seumois, A. Alzetani, E. Woo, P. S. Friedmann, E. V. King, G. J. Thomas, T. Sanchez-Elsner, P. Vijayanand and C. H. Ottensmeier. Tissue-resident memory features are linked to the magnitude of cytotoxic T cell responses in human lung cancer. *Nat Immunol.* 2017 Aug.
2. A. von Witzleben, M. Ellis, G. J. Thomas, T. K. Hoffmann, R. Jackson, S. Laban and C. H. Ottensmeier. Tumor-Infiltrating CD103+ Tissue-Resident Memory T Cells and CD103-CD8+ T Cells in HNSCC Are Linked to Outcome in Primary but not Metastatic Disease. *Clin Cancer Res.* 2024 Jan 5.
3. R. B. Bell, R. Uppaluri, R. I. Haddad, Y. Tao, C. L. Tourneau, N. Y. Lee, W. H. Westra, R. Chernock, M. Tahara, K. Harrington, A. Klochikhin, C. Bescos, G. V. Alves, B. G. M. Hughes, M. Oliva, I. P. F. Lima, C. C. Liu, K. Benjamin, B. Bidadi and D. Adkins. Surgical outcomes in KEYNOTE-689: Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab (pembro) in resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA HNSCC). *Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium 2026.* 2026
4. J. S. Cooper, T. F. Pajak, A. A. Forastiere, J. Jacobs, B. H. Campbell, S. B. Saxman, J. A. Kish, H. E. Kim, A. J. Cmelak, M. Rotman, M. Machtay, J. F. Ensley, K. S. Chao, C. J. Schultz, N. Lee and K. K. Fu. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004 May 6.
5. J. Bernier, C. D'Amico, M. Ozsahin, K. Matuszewska, J. L. Lefebvre, R. H. Greiner, J. Giralt, P. Maingon, F. Rolland, M. Bolla, F. Cignetti, J. Bourhis, A. Kirkpatrick and M. van Glabbeke. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004 May 6.
6. J. Bernier, J. S. Cooper, T. F. Pajak, M. van Glabbeke, J. Bourhis, A. Forastiere, E. M. Ozsahin, J. R. Jacobs, J. Jassem, K. K. Ang and J. L. Lefebvre. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2005 Oct.

5.4 Stellungnahme DGHNO-KHC

Datum	20.03.2026
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda (2025-12-01-D-1264)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC), Bonn

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Der Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" ist ein klinisch relevanter Endpunkt. (Zeitraum: Randomisation bis Ereignis. Ereignisse: 1) radiographische Progression in der neoadjuvanten Phase, die die Durchführung der geplanten Operation mit kurativem Ansatz verhindert 2) Tod 3) radiographische Progression nach der neoadjuvanten Phase (lokorregionäres Rezidiv oder Fernmetastasierung)	<i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.
- Der statistische Auswertungsplan mit strenger sequentieller, hierarchischer Testung ist positiv hervorzuheben.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
- Die Risikoreduktion (HR) für den primären Endpunkt EFS in den vordefinierten Subgruppen (PD-L1: CPS$\geq$10, HR=0.66; PD-L1: CPS$\geq$1, HR=0.7; ITT HR=0.73) ist erheblich und für Patient*innen-relevant. Eine Einschränkung für die Bewertung der ITT-Kohorte stellt der geringe Anteil an Patienten mit CPS$\leq$1 dar. Dementsprechend wurde von FDA und EMA die Zulassung nur für Patient*innen mit PD-L1 Expression mit CPS$\geq$1 erteilt. - Das relevante Ausmaß der Risikoreduktion spiegelt sich in einer annähernden Verdopplung des medianen EFS und einer deutlichen Reduktion der Fernmetastasierungsrate und des Fernmetastasen-freien Überlebens wider. - Die Reduktion der Fernmetastasierung ist für Patienten ein sehr relevanter Endpunkt über die lokoregionäre Kontrolle hinaus und wurde vom IQWiG nicht hinreichend gewürdigt.	<i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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:

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	▪ 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

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Tumorresektion 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
- Die Protokolländerung für den primären Endpunkt (Amendment 8 vom 07.09.2023; Knüpfung der Bewertung einer Progression in der neoadjuvanten Phase als Ereignis nur, falls eine Operation in kurativer Intention nicht mehr durchführbar ist) stellte eine sinnvolle Anpassung dar. Denn in der primär chirurgischen Therapie ist die Erhaltung der Resektabilität nach neoadjuvanter Therapie essenziell. Kommt es zu einer Progression, die die Resektabilität nicht beeinträchtigt, ist diese als Ereignis nicht relevant.	<i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Zudem war der Anteil an R0-Resektionen im experimentellen Arm erhöht (89.1% vs. 84.7%). Diese höhere Rate an R0 Resektionen weist darauf hin, dass die Resektabilität durch die neoadjuvante Therapie nicht verschlechtert, sondern sogar verbessert wurde.	▪ 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.
- Im experimentellen Arm wurde eine signifikante Reduktion der Patienten mit Hochrisikokonstellation erreicht (Pembrolizumab Arm: 34.5% <i>high risk</i> vs. SOC: 44.4% <i>high risk</i>) - Dieser geringere Anteil von Patienten mit einer Hochrisikokonstellation wirkte sich unmittelbar auf die adjuvante	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie aus und führte zu einer klinisch relevanten Reduktion der Radiotherapiedosis (mediane Radiotherapiedosis Pembrolizumab Arm: 60Gy vs. SOC: 66Gy) und einer geringeren Rate an kombinierten adjuvanten Radiochemotherapien (Pembrolizumab Arm: 107 Patienten mit Cisplatin + RT vs. SOC: 139 Patienten mit Cisplatin) - Die neoadjuvante Pembrolizumab Therapie führte somit zu einer De-Intensivierung der adjuvanten Therapie mit entsprechender Reduktion der damit verbundenen Morbidität.	
- Für das Gesamtüberleben deutet sich ein Trend für einen Vorteil durch die perioperative Therapie mit Pembrolizumab an. Gemäß des strengen statistischen Auswertungsplanes ist dieser Endpunkt noch nicht final bewertbar.	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. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Der Grund dafür ist die fehlende Adjustierung zum PD-L1-Status (TPS $\geq$

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
- Die unerwünschten Ereignisse in der Keynote-689 waren dominiert durch bekannte unerwünschte Ereignisse, die der Chirurgie und Radio(chemo)therapie zugeordnet werden können. Die immun-vermittelten unerwünschten Ereignisse ergaben keine neuen Sicherheitssignale. Das Risikoprofil der Therapie mit Pembrolizumab ist hinreichend bekannt und das Management immun-vermittelter UE gut in der Routine etabliert. Mit entsprechender Labordiagnostik, klinischer Aufmerksamkeit für entsprechende Symptome und Patientenaufklärung möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist die Erkennung und Behandlung dieser immun-vermittelten Ereignisse gut möglich.	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.
- Tumor-antigenspezifische Immunzellen befinden sich zu einem großen Anteil im Tumor-Mikromilieu (1, 2). Diese „Tissue resident memory cells (TRM)“ bestimmen das Ausmaß der T-Zell Antwort und werden als Hauptmediatoren der Tumor-spezifischen Immunität angesehen (1). Durch den neoadjuvanten Einsatz von PD1 Antikörpern wie Pembrolizumab können ortsständige, Tumor-spezifische Immunzellen rekrutiert und reaktiviert werden. Diese Effekte der Immuntherapie scheinen für die langfristige Tumorkontrolle von zentraler Bedeutung zu sein. Eine <i>pathologic complete response (HR=0.43)</i> aber auch ein geringeres	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ansprechen (Pathologic Response $\geq 50\%$; HR=0.5) sind mit einer erheblichen Verbesserung des EFS assoziiert (3). - Diese positiven Effekte der Immuntherapie sollten bei der Bewertung des zusätzlichen Risikos berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.9 ff „Fragestellung 2“	Anmerkung: Die Studienpopulation war selektiert für Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Teil der Ein- / Ausschlusskriterien). Somit ist eine Bewertung der adjuvanten Therapie im Kontrollarm als unzureichend für Platin-ungeeignete Patienten nicht nachvollziehbar. Vorgeschlagene Änderung: Verzicht auf diesen Abschnitt.	b) <u>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</u> 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).
I.11	Anmerkung: - Die Definition der Hochrisikopopulation in der Keynote-689 Studie durch Extranodale Extension und R1-Resektion (freier Schnittrand $\leq 1\text{mm}$) bildet die Definition der Hochrisikopopulation in der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland hinreichend ab. - Die Definition der Hochrisikopopulation in den aktuellen Leitlinien beruht auf zwei Phase III Studien. Einerseits der RTOG 9501/ECOG 9501/SWOG 9515 (Intergroup Study 9501) (4), andererseits der EORTC 22931 (5). Diese beiden Studien	<u>Limitationen der Studie KEYNOTE 689</u> Die Entscheidung über eine adjuvante Therapie mit Cisplatin zusätzlich zur adjuvanten 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 ($< 1\text{ mm}$ im primären Resektat) oder extranodale Ausdehnung des Plattenepithelkarzinoms über die Lymphknotenkapsel hinaus.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden nach simultaner Publikation in der gleichen Ausgabe des NEJM nochmals gemeinsam in einer gepoolten Daten-Analyse für die gemeinsamen Risikofaktoren („involved margins“, „extracapsular extension“) ausgewertet (6). Für diese beiden gemeinsamen Risikofaktoren wurde ein signifikanter Vorteil der adjuvanten Radiochemotherapie gegenüber der adjuvanten Radiotherapie allein für lokoregionäre Kontrolle, Erkrankungs-freies Überleben und Gesamtüberleben nachgewiesen. - Die Bewertung der close-margin Situation (Schnitttrand >1mm, aber <5mm) als Hochrisikopopulation wird teilweise kontrovers diskutiert, da diese in der RTOG 9501 und auch in der gemeinsamen Auswertung mit der EORTC 22931 nicht adäquat abgebildet war. - Definition Hochrisikopopulation Intergroup Study 9501: histologic evidence of invasion of two or more regional lymph nodes, extracapsular extension of nodal disease, and microscopically involved mucosal margins of resection - Definition Hochrisikopopulation EORTC 22931: “presence of tumor at the surgical section margins (at 5 mm or less), extracapsular extension (ECE) of nodal	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. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	disease, clinical involvement of lymph nodes at levels 4 or 5 from carcinomas arising in the oral cavity or oropharynx, perineural disease, and/or vascular embolism... ... If the tumor was within 5 mm of the surgical margins, the resection margins were considered to be close." Vorgeschlagene Änderung: Die Definition der Hochrisikopopulation bildet die klinische Versorgungsrealität in Deutschland durch Berücksichtigung der Hauptdefinitions-kriterien R1 und extranodale Extension hinreichend ab. Der Zusatznutzen für Patienten mit einer close margin Situation (Schnitttrand >1mm, aber <5mm) kann nicht bewertet werden, da diese Patienten in der Keynote-689 Studie nicht zur Hochrisikopopulation gezählt wurden.	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.

Literaturverzeichnis

1. A. P. Ganesan, J. Clarke, O. Wood, E. M. Garrido-Martin, S. J. Chee, T. Mellows, D. Samaniego-Castruita, D. Singh, G. Seumois, A. Alzetani, E. Woo, P. S. Friedmann, E. V. King, G. J. Thomas, T. Sanchez-Elsner, P. Vijayanand and C. H. Ottensmeier. Tissue-resident memory features are linked to the magnitude of cytotoxic T cell responses in human lung cancer. *Nat Immunol.* 2017 Aug.
2. A. von Witzleben, M. Ellis, G. J. Thomas, T. K. Hoffmann, R. Jackson, S. Laban and C. H. Ottensmeier. Tumor-Infiltrating CD103+ Tissue-Resident Memory T Cells and CD103-CD8+ T Cells in HNSCC Are Linked to Outcome in Primary but not Metastatic Disease. *Clin Cancer Res.* 2024 Jan 5.
3. R. B. Bell, R. Uppaluri, R. I. Haddad, Y. Tao, C. L. Tourneau, N. Y. Lee, W. H. Westra, R. Chernock, M. Tahara, K. Harrington, A. Klochikhin, C. Bescos, G. V. Alves, B. G. M. Hughes, M. Oliva, I. P. F. Lima, C. C. Liu, K. Benjamin, B. Bidadi and D. Adkins. Surgical outcomes in KEYNOTE-689: Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab (pembro) in resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA HNSCC). *Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium 2026.* 2026
4. J. S. Cooper, T. F. Pajak, A. A. Forastiere, J. Jacobs, B. H. Campbell, S. B. Saxman, J. A. Kish, H. E. Kim, A. J. Cmelak, M. Rotman, M. Machtay, J. F. Ensley, K. S. Chao, C. J. Schultz, N. Lee and K. K. Fu. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004 May 6.
5. J. Bernier, C. Domenge, M. Ozsahin, K. Matuszewska, J. L. Lefèbvre, R. H. Greiner, J. Giralt, P. Maingon, F. Rolland, M. Bolla, F. Cognetti, J. Bourhis, A. Kirkpatrick and M. van Glabbeke. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004 May 6.
6. J. Bernier, J. S. Cooper, T. F. Pajak, M. van Glabbeke, J. Bourhis, A. Forastiere, E. M. Ozsahin, J. R. Jacobs, J. Jassem, K. K. Ang and J. L. Lefebvre. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2005 Oct.

5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.03.2026
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Tobias Herden</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. März 2026 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme veröffentlicht. Pembrolizumab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren. Der G-BA unterteilt in 1) Patient:innen mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil; neoadjuvante und adjuvante Therapie, sowie 2) Patient:innen, mit hohem postoperativem Risikoprofil, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA ein Therapieschema bestehend aus einer Operation (Tumoresektion) gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie für 1), und ein Therapieschema bestehend aus einer Operation (Tumoresektion) gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie mit: Mitomycin + 5-FU oder Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel für 2) fest. Für 1) ergäbe sich laut IQWiG aus einer randomisierten kontrollierten Studie ein signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben mit dem Ausmaß beträchtlich. Demgegenüber stünden negative Effekte im Endpunkt schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen, sodass schlussendlich laut IQWiG ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vorläge. Die Vorteile bei der Verlängerung des	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ereignisfreien Überlebens werden vom IQWiG trotz des kurativen Therapieansatzes nicht berücksichtigt. Für 2) lägen keine geeigneten Daten vor. Der Hersteller beansprucht insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme DEGRO, DGHO, DGHNO, Kopf-und Hals-Chirurgie, DGMKG

Datum	23. März 2026
Stellungnahme zu	Pembrolizumab
Stellungnahme von	DEGRO Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist ein weiteres Verfahren zur Immuntherapie mit Pembrolizumab. Pembrolizumab ist jetzt zugelassen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit PD-L1+, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, zunächst als Monotherapie zur neoadjuvanten Therapie, postoperativ zur adjuvanten Therapie in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie, gefolgt von Monotherapie. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Sub-populationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hohes Risikoprofil und für Cisplatin geeignet; niedriges Risikoprofil</td><td>Operation, gefolgt von Radio mit oder ohne Cisplatin</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>gering</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> <tr> <td>hohes postoperatives Risikoprofil, nicht geeignet für Cisplatin</td><td>Operation, gefolgt von Radio mit - Mitomycin + 5FU - Carboplatin + 5FU - Docetaxel</td><td>nicht belegt</td><td></td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Sub-populationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	hohes Risikoprofil und für Cisplatin geeignet; niedriges Risikoprofil	Operation, gefolgt von Radio mit oder ohne Cisplatin	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt	hohes postoperatives Risikoprofil, nicht geeignet für Cisplatin	Operation, gefolgt von Radio mit - Mitomycin + 5FU - Carboplatin + 5FU - Docetaxel	nicht belegt		nicht belegt	-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Sub-populationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																								
hohes Risikoprofil und für Cisplatin geeignet; niedriges Risikoprofil	Operation, gefolgt von Radio mit oder ohne Cisplatin	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt																								
hohes postoperatives Risikoprofil, nicht geeignet für Cisplatin	Operation, gefolgt von Radio mit - Mitomycin + 5FU - Carboplatin + 5FU - Docetaxel	nicht belegt		nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung fokussiert auf die Subpopulation der Pat., bei denen eine adjuvante Bestrahlung mit oder ohne Cisplatin indiziert ist. Für die zweite, sehr heterogene Subpopulation von Pat., die nicht für eine Radiochemotherapie mit Cisplatin geeignet sind, fehlen Daten. Deshalb verzichten wir auf die kritische Auseinandersetzung mit der ZVT. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 689, eine offene, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Resektion + Radiatio/Radiochemotherapie $\pm$ Cisplatin vs Pembrolizumab neoadjuvant + Radiatio/Radiochemotherapie $\pm$ Cisplatin in Kombination mit Pembrolizumab, gefolgt von Pembrolizumab adjuvant. • Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der ereignisfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Effekte waren nachhaltig und führten auch zur Erhöhung der Überlebensrate nach 60 Monaten. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Pembrolizumab nicht gesteigert. Die Therapieabbruchrate lag bei 24,6 vs 15,0% im Kontrollarm. • Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die relevanten Aspekte dieses Verfahrens werden erfasst. Der Bewertungsvorschlag erscheint nicht konsistent im Vergleich mit anderen Verfahren zu vergleichbaren Indikationen. • Die Bewertung des klinischen Nutzens mittels der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor. • ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab: A Die Erweiterung der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab ist der neue Standard bei Pat. mit PD-L1+, lokal fortgeschrittenem, operablem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, in Ergänzung zur Resektion, und zur adjuvanten Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie.	

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Kopf-Hals-Karzinome stellen eine heterogene Gruppe von Tumoren zwischen Schädelbasis und Klavikula dar. Zahlenmäßig dominieren die Plattenepithelkarzinome. Sie können u. a. in Mundhöhle, Lippe, Oro-, Hypopharynx und Larynx entstehen. In frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien wird ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapiekonzepte [1-5].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Therapiestandard bei Pat. mit sinnvoll resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region der Stadien III-IVA (IVB) (insbesondere in der Mundhöhle) ist die Resektion, gefolgt von einer indikationsbasierten Radio- oder Radiochemotherapie [1], oder die primäre Strahlentherapie mit oder Cisplatin. Aufgrund der komplexen Therapiemöglichkeiten und der häufig vorhandenen Komorbiditäten sollten Empfehlungen multidisziplinär diskutiert und entschieden werden (interdisziplinäre Tumorkonferenz) und in zertifizierten Kopf-Hals-Tumorzentren erfolgen. In Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors, des Allgemeinzustands und spezifischer Komorbidität betrifft die Diskussion insbesondere die Fragen der chirurgischen Resektabilität, der Durchführung einer primären Radio- oder Radiochemotherapie, der Einleitung einer neoadjuvanten Chemotherapie und die Durchführung einer postoperativen Radiotherapie in Kombination mit Cisplatin. Die Kriterien der Risikoklassifikation wurden international auf der Basis von 2 großen randomisierten Studien festgelegt [6-8]. Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde zuerst bei Pat. mit metastasierten oder lokal fortgeschrittenen und inoperablen Plattenepithelkarzinomen gezeigt. Die Wirksamkeit korrelierte mit der Expression von PD-L1 auf Tumor- und Immunzellen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
Ergebnisse der Zulassungsstudie zur perioperativen Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem, Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Entsprechend sind die Ergebnisse beschränkt auf Pat. mit PD-L1-Expression. Tabelle 2: Neoadjuvante / adjuvante Therapie mit Pembrolizumab beim lokal fortgeschrittenen, operablen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs <table> <tr> <th>Studie</th><th>Pat.</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>EFÜ³ (HR⁴)</th><th>ÜL⁵ (HR⁴)</th></tr> <tr> <td>KEYNOTE-689 [9]</td><td>lokal fortgeschrittenes, resezierbares, Plattenepithel-Karzinom im Kopf-Hals-Bereich, Stadium III-IVA, PD-L1 CPS ≥1</td><td>adjuvant Radiatio ± Cisplatin</td><td>Pembrolizumab neoadjuvant, adjuvant mit Radiatio + Cisplatin, gefolgt von Monotherapie</td><td>714</td><td>29,6 vs 59,7⁶ 0,70⁷ p = 0,003</td><td>61,8 vs n.e.⁸ 0,72 p = 0,014</td></tr> </table> ¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Ansprechrte in %; ³ EFÜ – ereignisfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebensrate nach 30 Monaten, in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.e. – nicht erreicht;						Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	KEYNOTE-689 [9]	lokal fortgeschrittenes, resezierbares, Plattenepithel-Karzinom im Kopf-Hals-Bereich, Stadium III-IVA, PD-L1 CPS ≥1	adjuvant Radiatio ± Cisplatin	Pembrolizumab neoadjuvant, adjuvant mit Radiatio + Cisplatin, gefolgt von Monotherapie	714	29,6 vs 59,7 ⁶ 0,70 ⁷ p = 0,003	61,8 vs n.e. ⁸ 0,72 p = 0,014	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)														
KEYNOTE-689 [9]	lokal fortgeschrittenes, resezierbares, Plattenepithel-Karzinom im Kopf-Hals-Bereich, Stadium III-IVA, PD-L1 CPS ≥1	adjuvant Radiatio ± Cisplatin	Pembrolizumab neoadjuvant, adjuvant mit Radiatio + Cisplatin, gefolgt von Monotherapie	714	29,6 vs 59,7 ⁶ 0,70 ⁷ p = 0,003	61,8 vs n.e. ⁸ 0,72 p = 0,014														

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie für die erste Subpopulation entspricht dem früheren Therapiestandard. Die zweite Subpopulation ist sehr heterogen. Standard ist hier eine Patienten-individuelle Therapie, insbesondere unter Berücksichtigung von Lokalisation und Komorbidität. Mitomycin wird in dieser Situation nicht eingesetzt. In die Studie wurden lediglich Patienten eingeschlossen, die für eine adjuvante, Cisplatin-haltige Radiochemotherapie in Frage kamen. Die im Bericht aufgeführten Vergleichstherapien mit Mitomycin C, 5-FU oder Docetaxel sind im adjuvanten Setting keine durch Daten belegten Vergleichstherapien, sondern stellen bei der definitiven Radiochemotherapie eine Alternative zur Cisplatin-haltigen Bestrahlung dar. Die hier genannte Subpopulation, die mit einer definitiven Radiochemotherapie behandelt werden, sind weder Bestandteil des Labels noch waren diese Patienten in der KN-689 abgebildet.	Zweckmäßige Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ein Therapieschema bestehend aus - einer Operation (Tumorresektion) - gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von: ○ adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und ○ adjuvanter Radiotherapie b) <u>Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der</u>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ein Therapieschema bestehend aus: – einer Operation (Tumoresektion) – gefolgt von einer individualisierten Therapie unter Auswahl von: ○ adjuvanter Radiochemotherapie mit: ○ Mitomycin + 5-FU - oder ○ Carboplatin + 5-FU - oder ○ Docetaxel und ○ adjuvanter Radiotherapie <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u>

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
		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.									
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie KEYNOTE 689, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Therapie bestand aus: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Phase</th><th>Studien-Arm</th><th>Kontroll-Arm</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>präoperativ</td><td>Pembrolizumab, 200 mg absolut alle 3 Wochen über 2 Zyklen</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Operation</td><td>Resektion</td><td>Resektion</td></tr> </tbody> </table>	Phase	Studien-Arm	Kontroll-Arm	präoperativ	Pembrolizumab, 200 mg absolut alle 3 Wochen über 2 Zyklen	-	Operation	Resektion	Resektion	<i>Studie KEYNOTE 689</i> 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
Phase	Studien-Arm	Kontroll-Arm									
präoperativ	Pembrolizumab, 200 mg absolut alle 3 Wochen über 2 Zyklen	-									
Operation	Resektion	Resektion									

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>																				
	<table><tr><td>postoperativ</td><td>Radiatio ± Cisplatin 100 mg/m² Pembrolizumab 200 mg absolut alle 3 Wochen über 3 Zyklen</td><td>Radiatio ± Cisplatin 100 mg/m² dreiwöchentlich</td></tr><tr><td>adjuvant, Erhaltung</td><td>Pembrolizumab 200 mg absolut alle 3 Wochen über 12 Zyklen</td><td>-</td></tr></table>	postoperativ	Radiatio ± Cisplatin 100 mg/m ² Pembrolizumab 200 mg absolut alle 3 Wochen über 3 Zyklen	Radiatio ± Cisplatin 100 mg/m ² dreiwöchentlich	adjuvant, Erhaltung	Pembrolizumab 200 mg absolut alle 3 Wochen über 12 Zyklen	-		fortgeschrittenem Plattenepithel-karzinom 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 ≥ 50 % vs. TPS < 50 %). Neben dem primären Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) wurden das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität,												
postoperativ	Radiatio ± Cisplatin 100 mg/m ² Pembrolizumab 200 mg absolut alle 3 Wochen über 3 Zyklen	Radiatio ± Cisplatin 100 mg/m ² dreiwöchentlich																			
adjuvant, Erhaltung	Pembrolizumab 200 mg absolut alle 3 Wochen über 12 Zyklen	-																			
	Besonders relevante Merkmale der Studienpopulation sind: <table><tr><td>Alter (Jahre, Median)</td><td>60</td></tr><tr><td>Geschlecht (M : W)</td><td>79 : 21</td></tr><tr><td>Lokalisation</td><td></td></tr><tr><td> Mundhöhle</td><td>60,5%</td></tr><tr><td> Oropharynx</td><td>9,6% (4% HPV positiv)</td></tr><tr><td> Larynx</td><td>21%</td></tr><tr><td> Hypopharynx</td><td>7,5%</td></tr><tr><td>Stadium</td><td></td></tr></table>			Alter (Jahre, Median)	60	Geschlecht (M : W)	79 : 21	Lokalisation		Mundhöhle	60,5%	Oropharynx	9,6% (4% HPV positiv)	Larynx	21%	Hypopharynx	7,5%	Stadium			
Alter (Jahre, Median)	60																				
Geschlecht (M : W)	79 : 21																				
Lokalisation																					
Mundhöhle	60,5%																				
Oropharynx	9,6% (4% HPV positiv)																				
Larynx	21%																				
Hypopharynx	7,5%																				
Stadium																					

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>											
	<table><tr><td>III</td><td>25,5%</td></tr><tr><td>IVA</td><td>74%</td></tr><tr><td>Niedriges Risikoprofil</td><td>48%</td></tr><tr><td>Mittleres und hohes Risikoprofil</td><td>38,5%</td></tr><tr><td>Risikoprofil nicht erfasst</td><td>13,5%</td></tr></table> Die Daten wurden in Peer-Review-Journal publiziert [9].	III	25,5%	IVA	74%	Niedriges Risikoprofil	48%	Mittleres und hohes Risikoprofil	38,5%	Risikoprofil nicht erfasst	13,5%	gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 689 zum 1. Datenschnitt vom 25.07.2024 herangezogen. <u>Limitationen der Studie KEYNOTE 689</u> Die Entscheidung über eine adjuvante Therapie mit Cisplatin zusätzlich zur adjuvanten 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
III	25,5%											
IVA	74%											
Niedriges Risikoprofil	48%											
Mittleres und hohes Risikoprofil	38,5%											
Risikoprofil nicht erfasst	13,5%											

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von KEYNOTE 689. Pembrolizumab führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe CPS >10 (HR 0,72; p = 0,014). Besonders relevant ist der nachhaltige Effekt von Pembrolizumab. Nach 60 Monaten lag die Überlebensrate im Pembrolizumab-Arm bei 60,1%, im Kontrollarm bei 51,7%. in der Gesamtüberlebenszeit-Auswertung (EPAR-Report) der Gruppe CPS_≥1 wurde dieser Endpunkt positiv erreicht: HR 0,72, 95% CI 0,56-0,94, p=0,00666 (publiziert in EPAR Procedure No. EMA/VR/0000245108, 18 September 2025). Eine Nachfolgetherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhielten 13,7% der Pat. im Kontroll- und 3,5% der Pat. im Pembrolizumab-Arm. Durch dieses ‚Crossover‘ kann der Effekt von Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit etwas unterschätzt werden.	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. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Der Grund dafür ist die fehlende Adjustierung zum PD-L1-Status (TPS ≥ 50 % vs. TPS < 50 %) in den zum Gesamtüberleben vorgelegten Analysen entgegen der Vorgaben in den Studienunterlagen, wodurch eine

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht ausgeschlossen werden kann.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben Der primäre Endpunkt von KEYNOTE 689 war das ereignisfreie Überleben (EFS). Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Das mediane EFS in der Population mit einem CPS >1 wurde von 29,6 Monate auf 59,7 Monate ungefähr verdoppelt (HR = 0,70; p = 0,003). Der Effekt von Pembrolizumab war etwas stärker bei Pat. mit einem PD-L1 CPS >10 (HR = 0,66), verglichen mit Pat. mit einem PD-L1 CPS >1 (HR = 0,70). Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) wurde vom IQWiG nicht bewertet. Entgegen der dort eingesetzten Methodik ist dieser Endpunkt aus klinischer Sicht hoch relevant, weil bei Eintreten des Ereignisses eine nicht heilbare Situation eintritt. Dabei wird ausgeführt, dass bei Nicht-Erreichen einer R0-Resektion oder sämtlicher Ereignisse, die zur Inoperabilität führen, die Studientherapie als gescheitert zu betrachten ist. Diese Argumentation ist inhaltlich problematisch, da die neoadjuvante Therapie nicht das Ziel der Erhöhung der R0 verfolgt. R0 bzw R1 Raten war im experimentellen Arm gegenüber dem Standard of Care Arm vergleichbar häufig.	<i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> 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

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zu Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 erhoben. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.	<i>Symptomatik</i> 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

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Gesundheitszustand</i> EQ-5D VAS Der Gesundheitszustand wird in der Studie KEYNOTE 689 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u>Lebensqualität</u> 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. <u>Gesamtbewertung</u> In der Gesamtbetrachtung liegt ein Vorteil im Gesamtüberleben vor, dessen Ausmaß als eine

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 ≥ 1), ein geringer Zusatznutzen gegenüber postoperativer adjuvanter Radiotherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie vorliegt.

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Hinsichtlich der Sicherheit traten unter Pembrolizumab keine neuen Signale auf. Wesentlich ist die erhöhte Rate von Toxizitäten resultierend aus der Radiochemotherapie. Im experimentellen Arm konnte durch den neoadjuvanten Einsatz von Pembrolizumab die adjuvante Strahlendosis gesenkt werden, so dass die Toxizitäten geringer ausfallen. Im Dossier wurden schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ bei 11,9% der Pat. im Pembrolizumab- und bei 9,0% im Placebo-Arm aufgeführt (HR 0,64; $p < 0,001$). Es traten keine unerwarteten, unerwünschten Ereignisse auf. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 24,6% im Pembrolizumab- und bei 15,0% im Placebo-Arm.	<u>Nebenwirkungen</u> 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

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i> In der Studie KEYNOTE 689 trat in beiden Studienarmen bei fast allen Patientinnen und Patienten ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende UE (SUE), Abbruch wegen UE</i> 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

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Schwere UE</i> 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.

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Fazit zu den Nebenwirkungen</i> Die Ergebnisse aus den jeweiligen Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 Ereigniszeit-analyse 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.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die zugrundeliegende Methodik und die Bewertungssystematik erfassen den Vorteil von Pembrolizumab nicht vollständig. Der Bericht wurde ohne fachliche Expertise auf dem Gebiet der Kopf-Hals-Tumoren erstellt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [10]: ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab A	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie Pembrolizumab wird nicht in Kombination mit „neuen“ Arzneimitteln eingesetzt.	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 <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> a) <u>Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der</u>

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> 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) <u>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</u>

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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
	7. Diskussion Jetzt ist das Konzept der perioperativen Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren auch beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich angekommen. Bei Pat. mit PD-L1+, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region führte die Kombination von neoadjuvanter Monotherapie, gefolgt von postoperativer Therapie mit Kombination mit Radio(chemo)therapie und von Pembrolizumab-Monotherapie über weitere 12 Zyklen zur signifikanten Verlängerung der ereignisfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Effekte waren nachhaltig. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind insbesondere die folgenden Aspekte zu diskutieren: <u>Patientenpopulation</u>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich ist sehr heterogen. Relevante Einflussfaktoren sind vor allem Lokalisation und Ausdehnung, Biologie und Komorbidität. Die Population in KEYNOTE 689 war begrenzt auf Pat. im ECOG Status 0/1. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren. In Deutschland liegt der Altersmedian zwischen 65 (Männer) und 68 Jahren (Frauen) [8]. Die Population der Pat., die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet waren, wurde in dieser frühen Nutzenbewertung separat bewertet. Mangels spezifischer Daten für dieses Patientenkollektiv ist der Wert und auch der Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht bewertbar. <u>Therapiekonzept</u> Die Rate von Pat. mit einer pathologischen Responderate von $\leq 10\%$ verbleibendem vitalem Tumorgewebe nach der neoadjuvanten Therapie mit Pembrolizumab ist mit 9,8% in der zulassungsrelevanten Population relativ niedrig. Relevant ist allerdings die signifikant niedrigere Rate an Fernmetastasen im Verlauf bei Pat., die eine perioperative Therapie mit Pembrolizumab erhielten. Zudem traten die histopathologischen Hochrisikofaktoren signifikant seltener im Pembrolizumab-Arm (32,5% vs. 44,4%) auf, so dass weniger häufig eine postoperative Radiochemotherapie im Interventionsarm erfolgen musste (38,9% vs. 50,5%) und zudem auch die mediane Radiotherapie-Dosis mit 60 Gy dadurch geringer war (60 Gy vs. 66 Gy). Es ist unklar, ob und welche Pat. von der neoadjuvanten Therapie profitieren. In der aktuell publizierten Studie NIVOPOST-OP zeigte die adjuvante Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Strahlentherapie und Cisplatin einen ähnlichen Effekt mit einer HR von 0,76 ($p=0,034$), hier jedoch mit	

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem positiven Einfluss auf die lokoregionäre Tumorkontrolle und hingegen fehlendem Einfluss auf die Rate an Fernmetastasen [11]. Aufgrund der vernachlässigbar geringen Anzahl von Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen (4%) ist unklar, ob diese von der perioperativen Immuntherapie mit Pembrolizumab ebenso profitieren. <u>Therapieentscheidung zwischen adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie</u> Im Rahmen der Nutzenbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die Festlegung eines hohen postoperativen Rezidivrisikos in der Studie KEYNOTE 689 von S3-Leitlinienempfehlungen in Deutschland abweichen würde. In der Studie KEYNOTE 689 sei die Entscheidung über eine adjuvante Therapie mit Cisplatin zusätzlich zur adjuvanten Radiotherapie anhand des postoperativen Risikos und somit entsprechend der Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt. Ein hohes postoperatives Risiko sei dabei als positive Resektionsränder (< 1 mm im primären Resektat) oder extranodale Ausdehnung des Plattenepithelkarzinoms über die Lymphknotenkapsel hinaus definiert worden. Diese Definition weiche, so die Ausführung des IQWiG, von den geltenden Leitlinienempfehlungen ab. Die S3-Leitlinien Mundhöhlenkarzinom und Oro- und Hypopharynxkarzinom würden neben der extranodalen Ausdehnung bereits bei einem Resektionsrand <5 mm im primären Resektat eine adjuvante Cisplatin-Gabe empfehlen. Es sei davon auszugehen, dass ein Teil der Pat. in der Studie KEYNOTE 689 nicht entsprechend den Leitlinienempfehlungen behandelt und demnach potenziell untertherapiert wurde.	

Stellungnehmer: DEGRO, DGHO, DGHNO, DGMKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Angesprochen wird das sog. „Intermediäre Risiko“, das bei R0 Resektionsrändern zwischen 1-5 mm liegt und nach deutscher Leitlinienempfehlung mit zusätzlich adjuvanter Cisplatingabe behandelt werden sollte. Aus medizinischer Sicht kann dieser hier aufgezeigte mögliche Verzerrungseffekt zugunsten der Prüfstherapie relativiert werden. Die R1-Raten waren im Prüfarm mit 9% gegenüber 10,7% im Vergleichsarm niedriger. Auch der Anteil von R2-Resektionen waren mit 1,6% vs. 4,2% deutlich niedriger im Prüfarm. Die Verteilung der ECS-Rate ist bislang nicht angegeben worden. 12% der Studienpatienten wurden, interessanterweise in beiden Armen gleich, nicht operiert, sodass hier keine pathologischen Risikokriterien erhoben werden konnten. All diese Aspekte relativieren einen vermeintlichen Verzerrungseffekt auf Basis der wenigen hier angesprochenen intermediären Risiko-Patienten. Wir sehen diesen möglichen Verzerrungseffekt daher als vernachlässigbar an. <u>Nebenwirkungen - Sicherheit</u> Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Pembrolizumab nicht signifikant gesteigert. Eine Therapieabbruchrate im Pembrolizumab-Arm von etwa 25% entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Therapie. Die Erweiterung der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab ist der neue Standard bei Pat. mit PD-L1+, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom von Mundhöhle, Larynx/Hypopharynx und HPV-negativem Oropharynxkarzinoms im Stadium III und IVA, jeweils in Ergänzung zur Resektion und zur adjuvanten Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie.	

Literaturverzeichnis

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, März 2021. 007-100OLI_S3-Diagnostik-Therapie-Mundhoehlenkarzinom_2021-03.pdf
2. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, März 2024. [017-082OLI S3 Diagnostik-Therapie-Praevention-Nachsorge-Oro-und-Hypopharynxkarzinom_2024-03.pdf \(awmf.org\)](#)
3. S3 –Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Version 1.1 2019 (7.28)
4. Klinghammer K et al.: Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Oktober 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopfhals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html>
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 1. 2026 [head-and-neck.pdf \(nccn.org\)](#)
6. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al.: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 350:1937-1944, 2004. DOI: [10.1056/NEJMoa032646](#)
7. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M et al.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 350:1945-1952, 2004. DOI: [10.1056/NEJMoa032641](#)
8. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al.: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). Head Neck 27:843-850, 2005. DOI: [10.1002/hed.20279](#)
9. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y et al.: Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. N Engl J Med 393:37-50, 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2415434](#)
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
11. Bourhis J, Aupérin A, Borel C et al.: Nivolumab added to cisplatin and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy alone after surgery for people with squamous cell carcinoma of the head and neck at a high risk of relapse (GORTEC 2018-01 NIVOPOST-OP): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 407:363-374, 2026. DOI: [10.1016/S0140-6736\(25\)01850-1](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pembrolizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2026
von 10:00 Uhr bis 11.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Hecker

Frau Dr. Griß

Frau Dr. Gimmy

Frau Frénoy

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC)**:

Herr Prof. Dr. Laban

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)**:

Herr Dr. Böke

Herr PD Dr. Rühle

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Dr. Klinghammer

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Heiland

Herr Prof. Dr. Dr. Müller-Richter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Herr Neukirch

Herr Fischer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie herzlich zu unseren Anhörungen. Wir beginnen mit Pembrolizumab. Ich habe gerade gesagt, Pembro, die Letzte. Wenn wir jetzt in einem Raum wären, müssten wir eigentlich einen Piccolo aufmachen. Wir haben sehr viele Anhörungen und Bewertungen zu Pembrolizumab gemacht und beschäftigen uns jetzt mit einem neuen Anwendungsgebiet, nämlich mit dem resezierbaren, lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-Expression ≥ 1 Prozent, neoadjuvante/adjuvante Therapie in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG, zu der wir Stellungnahmen bekommen haben zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme, von der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Hals-Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, von der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, von GlaxoSmithKline und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Hecker, Frau Dr. Griß, Frau Dr. Gimmy und Frau Frénoy, für die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie Herr Professor Dr. Laban, für die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie Herr Dr. Böke und Herr PD Dr. Rühle, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Dr. Klinghammer und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Herr Professor Dr. Dr. Heiland und Herr Professor Dr. Dr. Müller-Richter, für GlaxoSmithKline Herr Neukirch und Herr Fischer – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Frénoy, Sie haben das Wort.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Professor Hecken. Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir die Gelegenheit haben, heute zu Pembrolizumab in diesem Anwendungsgebiet zu sprechen. Bevor ich weitermache, würden wir uns hier im Raum noch kurz vorstellen. Wir sitzen zusammen in München.

Frau Dr. Griß (MSD): Mein Name ist Kathrin Griß, ich bin HTA-Managerin.

Frau Dr. Gimmy (MSD): Mein Name ist Monika Gimmy, und ich bin Medical Advisor.

Frau Hecker (MSD): Ich bin Charlotte Hecker und im Bereich Market Access.

Frau Frénoy (MSD): Ich bin Edith Frénoy und koordiniere unser feines Team heute. – Ich möchte zunächst die Erkrankung und den hohen therapeutischen Bedarf einordnen und anschließend die patientenrelevanten Vorteile der perioperativen Behandlung mit Pembrolizumab in diesem Anwendungsgebiet darlegen. Das lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region ist eine schwere biologisch-aggressive Erkrankung, häufig mit ausgedehnten Primärtumoren und Lymphknotenbefall. Seit über

20 Jahren gab es in dieser Indikation keine therapeutische Innovation, die das Behandlungsergebnis substanziell verbessern konnte. Die bisherige Standardtherapie für resektable Tumoren adressiert den hohen medizinischen Bedarf nur unzureichend, und die Fünfjahresüberlebensrate von unter 50 Prozent hat sich seit Jahrzehnten nicht verbessert.

Die perioperative Therapie mit Pembrolizumab, die wir heute besprechen, ermöglicht einen echten Paradigmenwechsel. Die überzeugenden Vorteile für Patientinnen und Patienten sind in der Studie KEYNOTE 689 deutlich zu sehen. Deshalb ist Pembrolizumab inzwischen als neuer Therapiestandard in der Versorgung etabliert.

Was sehen wir in der Studie 689? Erstens einen signifikanten Überlebensvorteil. Das Risiko zu versterben wurde durch die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab um nahezu ein Drittel gegenüber der bisherigen Standardtherapie reduziert. Wir begrüßen, dass das IQWiG den beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben bestätigt.

Zweitens eine deutliche Verlängerung der ereignisfreien Zeit. Das ereignisfreie Überleben verdoppelt sich im Median um zusätzlich 30 Monate. 30 Monate, das sind zweieinhalb Jahre. Das bedeutet, dass Patientinnen und Patienten, die Pembrolizumab erhalten, im Median fünf Jahre ohne Verschlechterung ihrer Erkrankung leben. Was hier besonders zu betonen ist, ist die Rate an Fernmetastasen, die sich halbiert. Das ist deshalb entscheidend, weil Fernmetastasen die gesamte Behandlungsperspektive verändern. Wer an Fernmetastasen leidet, verlässt den kurativen Ansatz der Therapie. Andererseits bedeuten weniger Fernmetastasen, dass mehr Patientinnen und Patienten die Chance auf Heilung behalten.

Somit bilden die vorgelegten Daten den patientenrelevanten Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes valide und umfassend ab. Das konnten wir auch in unserer Stellungnahme durch umfangreiche Analysen bekräftigen. Über alle Analysen hinweg erhalten wir ein signifikantes und robustes EFS. Diese Ergebnisse werden durch die konsistenten Überlebensdaten gestützt. Neben diesen überzeugenden Vorteilen verfügt Pembrolizumab über ein bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil, das durch langjährige klinische Erfahrungen in zahlreichen Indikationen, Sie haben es vorhin gesagt, Professor Hecken, belegt wird.

Sehr geehrte Damen und Herren, ich komme zum Schluss. Pembrolizumab ist der erste bedeutsame therapeutische Fortschritt seit über zwei Jahrzehnten für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinom. Die perioperative Therapie mit Pembrolizumab verlängert das Überleben signifikant, reduziert das Fortschreiten der Erkrankung deutlich und gibt Betroffenen damit etwas zurück, das diese Erkrankung so oft nimmt: Zeit und Perspektive. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit, und wir stehen Ihnen jetzt für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. Die erste Frage geht direkt an Sie. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass die vom IQWiG vorgebrachte Kritik zur unterschiedlichen Definition eines hohen postoperativen Risikos in der Studie und in der S3-Leitlinie nicht zu einer Einschränkung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext führe. Es wäre für uns interessant, wenn Sie diesbezüglich darlegen könnten, wie viele Patienten in der Studie von einer entsprechenden fraglichen Klassifizierung betroffen sind, und vielleicht auch begründen können, warum Sie diesbezüglich keine relevante Verzerrung und mangelnde Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sehen. Das wäre als Einstieg wichtig. Dazu können die Kliniker, wenn ich danach die Frage an sie stelle, auch Stellung nehmen. Frau Hecker, bitte.

Frau Hecker (MSD): Tatsächlich weicht die Hochrisikodefinition der Studie leicht von den deutschen Leitlinien ab. Das ist dem internationalen Design der Studie geschuldet. Den vermeintlichen Verzerrungseffekt können wir jedoch einordnen. Erstens. Die Definition des postoperativen Risikos betrifft gemäß Studienprotokoll beide Studienarme gleichermaßen. Zweitens. Hochrisiko ist neben dem Kriterium der Resektionsränder, das Sie angesprochen

haben, zusätzlich durch die extranodale Ausdehnung über die Lymphknotenkapsel hinaus definiert. Dies ist klar abgrenzbar, und dieses Kriterium entspricht den deutschen Leitlinien. Drittens, und das möchte ich an der Stelle betonen: Das Verhältnis von Hoch- zu Niedrigrisiko in der Studie entspricht den deutschen Versorgungsdaten, die wir vorliegen haben. Folglich schränken etwaige Inkongruenzen in der Studie weder die Aussagekraft der Studie ein, noch haben sie negative Auswirkungen auf die leitliniengerechte Behandlung. Die Patienten in Deutschland können und werden im Rahmen der Zulassung leitliniengerecht behandelt. Das ist auf jeden Fall sichergestellt. Somit sind die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 689 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hecker, können Sie vielleicht noch quantifizieren, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie möglicherweise von dieser fraglichen Klassifizierung, wenn das so richtig wäre, wie es das IQWiG kritisiert, betroffen wären, damit wir das einordnen können, oder kann man das nicht? Frau Hecker, bitte.

Frau Hecker (MSD): Millimetergenaue Daten zu den Resektionsrändern für die Studienpopulation liegen uns leider nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Dann die Frage an die Kliniker: Sie könnten vielleicht auch zu der Frage, die ich gerade an den pU gestellt habe, etwas sagen, sofern Sie einen Bedarf sehen. In der gemeinsam schriftlichen Stellungnahme wird ausgeführt, dass Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativen Risikoprofil, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet seien, für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht relevant sind. Können Sie bitte erläutern, wieso Sie diese Patientinnen und Patienten nicht von der Fragestellung als umfasst ansehen? – Erster Teil. Zweiter Teil: Vielleicht noch eine Ergänzung zu dem, was eben vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet wurde. Als erstes sehe ich Herrn Professor Laban, der sich gemeldet hat. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC): Als erstes hatten Sie gefragt, wer platinfähig ist. Die Population in der Studie war eingeschränkt auf Patienten, die eine Hochdosis-Platintherapie erhalten könnten. Das heißt, Aussagen darüber können wir eigentlich nur für diese Population treffen. Ich denke aber, Patienten, die nicht platinhaltige Therapie erhalten können, also Hochdosis-Platin, darum geht es eigentlich in der Studie, weil 40 mg weekly, was sehr häufig in der adjuvanten Situation durchgeführt wird, oder andere Fraktionierungsschemata, sind davon nicht betroffen. Wir können keine Aussage über den Zusatznutzen machen, aber ich habe keinen Grund anzunehmen, dass es für diese Gruppe nicht übertragbar wäre. Aber es liegen keine Daten vor.

Dann wollte ich noch etwas zur Hochrisikoklassifikation sagen. Wie ausgeführt, geht es einmal um die extranodale Extension, die ist eindeutig definiert, auch in der Studienpopulation, und die R1-Resektion, das heißt, mit einem Sicherheitsabstand von kleiner 1 mm, das ist auch klar definiert und nachvollziehbar. Die einzige Gruppe, die nicht explizit ausgewiesen ist, ist diese Gruppe von 1 bis 5 mm, und die ist traditionell in den letzten Jahren immer kontrovers diskutiert worden. Sie ist in der Leitlinie drin. Die meisten Zentren richten sich auch danach, dass die bei 1 bis 5 mm als Hochrisiko klassifiziert werden und dann eine platinhaltige Therapie in der Adjuvanz erhalten. Ich denke, daran wird man in der Routine festhalten.

Aber dieser Anteil, der nicht zuordenbar ist, macht wahrscheinlich nur einen geringen Prozentsatz aus. Ich kann ihn nicht beziffern. Aber für die meisten liegen in der Hochrisikopopulation R1- oder ENE-Daten vor oder beides. Da in beiden Armen gleich behandelt wurde, denke ich, ist das Verzerrungspotenzial gering.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Laban.

Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC): Ich möchte noch eine Ergänzung kurz machen: In dem Dossier taucht mehrmals auf, dass eine R1-Resektion das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeutet, und das ist nicht klinische Lesweise, sondern die R1-Situation ist

etwas, was wir in der Routine als Chirurgen leider aus unterschiedlichen Gründen immer wieder erleben. Entweder hat man den Tumor unterschätzt oder die Grenzen sind nicht klar erkennbar. Oder es gibt kleine feine Tumorausläufe oder Mikrosatelliten, die schon im Gewebe sind, was nicht vorhersehbar ist. Das wird eigentlich nicht als Scheitern des kurativen Therapieansatzes wahrgenommen, sondern in den Tumorkonferenzen, die dann postoperativ durchgeführt werden, wird das weiterhin als kurative Situation bezeichnet, dann eine Hochrisikokonstellation festgestellt und daraufhin üblicherweise eine adjuvante Radiochemotherapie indiziert. Aber das ist weiterhin eine kurative Therapie. Der kurative Therapieansatz ist damit nicht gescheitert. Das wollte ich noch ergänzen. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Laban. Jetzt habe ich Frau Hecker vom pharmazeutischen Unternehmer und danach Frau Müller von der KBV mit einer Verständnisfrage.

Frau Hecker (MSD): Ich würde gerne noch etwas zu Ihrer Frage bezüglich der Fragestellung 2, der zVT-Festlegung ergänzen: Auf der Basis des final zugelassenen Anwendungsgebiets von Pembrolizumab, das wir hier haben, ergeben sich zwei klinisch relevante Gruppen. Das sind zum einen die Patienten mit einem postoperativen Niedrigrisiko, die adjuvant Pembrolizumab und rein die Radiotherapie bekommen. Dann haben wir die zweite Population, das sind Patienten mit einem hohen postoperativen Risiko. Sie bekommen adjuvant Pembrolizumab plus eine Radiochemotherapie mit Cisplatin. Beide Konstellationen sind im Label beschrieben und durch Fragestellung 1 des G-BA vollständig abgedeckt. Fragestellung 2 definiert hingegen Patienten mit einem hohen Risiko, die für Cisplatin ungeeignet sind. Diese Patienten liegen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets, sind also Off-Label und somit nicht Teil der vorliegenden Nutzenbewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hecker. – Frau Müller mit einer Verständnisfrage, danach Herr Professor Wörmann.

Frau Dr. Müller: Herr Professor Laban, vielen Dank für die Ausführungen. Wir haben unglücklicherweise trotz der Nachfrage keine genauen Zahlen aus der Studie über die Patienten, die einen freien Resektionsrand zwischen 1 und 5 mm hatten. Sie haben eben ausgeführt, dass es Ihrer klinischen Erfahrung nach relativ wenige Patienten betreffen würde. Das würde nur zutreffen, wenn die keine extranodale Extension hätten, weil sie dann sowieso Hochrisiko sind, und gleichzeitig freier Resektionsrand zwischen 1 und 5 mm. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Laban.

Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC): Ja, das haben Sie richtig verstanden.

Frau Dr. Müller: Und das sind wenige. Sie haben gesagt, Sie können es nicht beziffern.

Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC): Man kann es nicht beziffern. In der Studienpopulation kann es ganz anders sein als in der Routine. Es kommt auch in der Routine immer wieder vor. Üblicherweise werden diese Patienten in den meisten Zentren als Hochrisikopatienten klassifiziert und erhalten eine adjuvante Radiochemotherapie. Aber es gibt, auch wenn es in der S3-Leitlinie ist, immer wieder Unstimmigkeiten bzw. wird unterschiedlich interpretiert. Ich hatte in der Stellungnahme ausgeführt, auf welchen beiden Studien das beruht und warum das unklar ist, weil das auch in der einen Studie definiert war. In der anderen Studie war es andersrum schlecht definiert. Da wurden 1 bis 5 mm und R1 alle zusammengefasst, und in der anderen wurde nur R1 gewertet. Deshalb ist es etwas schwierig, den Stellenwert bei den 1 bis 5 mm zu beurteilen. Aber so ist die Datenlage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte noch zwei übergeordnete Punkte ansprechen: Das eine ist, in der Studie war ereignisfreies Überleben der primäre Endpunkt, und das hilft uns sehr, weil das ein Parameter ist, den wir kennen. Sie haben gesehen, dass auch in der ESMO-Bewertung ein A herauskommt, also die höchstmögliche Bewertung. Neue Definitionen wie „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ finden wir ein wenig problematisch, weil uns dann die Vergleichbarkeit fehlt, weil neue Parameter eingezogen werden, die in anderen Studien so nicht verwendet werden. Deshalb, glaube ich, ist es für uns einfach, wir würden bei „ereignisfreiem Überleben“ bleiben. Das sind die Definitionen, die wir kennen, das sind Progress der Erkrankung oder Rezidiv oder Tod des Patienten aufgrund von Komplikationen. Dann wären wir in einem Setting mit den anderen Studien.

Was Herr Laban erwähnte, ist, wenn wir von der anderen Studie reden, denn es gibt zwei Studien mit verschiedenen PD-1-Inhibitoren, einmal mit Nivolumab und einmal mit Pembrolizumab, und die hatten nicht komplett vollständig dieselben Einschlusskriterien. Das macht die Sache für Sie nicht einfacher, auch für uns nicht, erklärt aber vielleicht, warum wir heute hier mit einer relativ großen Mannschaft aufgetreten sind, dass neben den Kopf-, Hals- und Gesichtschirurgen auch die Hals-Nasen-Ohren-Ärzte und die Strahlentherapeuten dabei sind, die alle mit uns in den Tumorkonferenzen über diese Patienten diskutieren, was die optimale Therapie ist. Ich weiß, dass einige von den Neuen dabei sind, wollte sie auch motivieren, sich zu äußern und nicht zurückzuschrecken, weil die versierten und alten Hasen das sozusagen dominieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann, auch für die Motivation der Kollegenschaft. – Herr Dr. Böke.

Herr Dr. Böke (DEGRO): Auch zu dem, was Herr Professor Laban gesagt hat: Tatsächlich ist diese Definition mit 1 bis 5 Millimeter eine deutsche Definition in der Leitlinie. Die ist von den Daten, die wir haben, sehr konservativ. Wenn man sich die Neuauswertung dieser beiden zugegebenermaßen eher alten Studien, die genau diese Fragestellung adressiert haben, die Initialauswertung von Cooper und Bernier anschaut, die letztes Jahr publiziert wurde, ist das nicht mehr so ein klares Bild mit diesem R1 und den 5 Millimetern. Insofern ist das etwas, was in der klinischen Praxis, zumindest bei uns am Zentrum, durchaus etwas patientenindividualisiert betrachtet wird. Wenn ich einen 4 Millimeter großen Resektionsrand habe, heißt das für uns nicht automatisch, dass das ein Hochrisikopatient ist, dem man immer Chemotherapie geben würde. Quantifizieren lässt sich das leider nicht. Aber da ist die deutsche Leitlinie im Vergleich zu internationalen Empfehlungen sicherlich eher konservativ. Insofern ist das etwas – das sehe ich zumindest aus radioonkologischer Sicht so –, das die Vergleichbarkeit nicht unbedingt beeinträchtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Böke. Jetzt Herr Professor Müller-Richter, anschließend Herr Kranz vom IQWiG.

Herr Prof. Dr. Dr. Müller-Richter (DGMKG): Was man, denke ich, auch sehen sollte, ist, dass in beiden Studienarmen die gleichen Einflusskriterien gegolten haben, auch für die R1-Resektion. Das heißt, beide Populationen sind gleich bewertet und gleich behandelt worden. Es hat sich dann trotzdem dieser deutliche Unterschied gezeigt. Für uns als Kopf-Hals-Chirurgen ist an dieser Studie sehr relevant, dass wir ein völlig neuartiges Therapiekonzept in unsere Therapie einführen können, indem wir vor der chirurgischen Resektion mit einer Immuntherapie beginnen können, was sich unserer Meinung nach in der Reduktion der Fernmetastasen widerspiegelt, die wir chirurgisch im Vorfeld und eigentlich auch nicht radioonkologisch adressieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Richter. Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Guten Morgen! Ich würde auch gerne etwas zu der Definition des hohen postoperativen Risikos sagen und dazu zwei Punkte: Es wird schon verschiedentlich

argumentiert, dass es beide Behandlungsarme gleichermaßen betroffen hat. Das würden wir nicht so sehen, weil alle Patienten im Interventionsarm unabhängig von den Resektionsrändern zusätzlich Pembrolizumab erhalten haben. Das ist eine Therapie, von der wir aus vorherigen Studien wissen, dass sie bei Kopf-Hals-Tumoren auch eine Wirkung hat. Das heißt, da gibt es schon eine Verzerrung, da alle Patienten Pembrolizumab im Interventionsarm bekommen haben.

Der andere Punkt ist, und das wäre eine Frage an den pU: Wie wurden diese Patienten mit einem Resektionsrand zwischen 1 und 5 Millimetern definiert? Waren die in der Studie als R0-Resektion oder als R1-Resektion definiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. Ich lasse zuerst den pU zu der Frage antworten. Es haben sich Herr Dr. Klinghammer und Herr PD Dr. Rühle gemeldet, Herr Rühle, unmittelbar zu dem, was Herr Kranz gesagt hat. pU dann als erstes: Wie wurden die definiert? R0 oder R1? Frau Hecker, bitte.

Frau Hecker (MSD): Ich würde hierzu noch einen Kommentar anmerken: Dass es gemäß Protokoll beide Studienarme betrifft, war in Bezug auf die Definition, wie beide definiert worden sind. Natürlich wurde im Interventionsarm noch Pembrolizumab dazugegeben, aber die Definition per Studienprotokoll war selbstverständlich für beide Studienarme identisch.

Vielleicht noch ein wichtiger Punkt: Die Patienten in Deutschland können und werden leitliniengerecht behandelt. Wir haben es gehört, das ist gemäß der Zulassung sichergestellt. Wir haben auch gehört, dieses wirklich innovative neue Therapiekonzept dieser perioperativen Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren ist bereits als neuer Therapiestandard etabliert. Ich glaube, das spricht sehr für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Wir haben in der Studie über 10,4 Prozent deutsche Studienpatienten gehabt. Ich glaube, das spricht auch sehr wohl für die Studie in Bezug auf die Übertragbarkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage war jetzt noch die Klassifikation R0 oder R1.

Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC): Das könnte ich sonst auch beantworten. Gemäß Protokoll wurden sie als R0 bewertet, nicht als Hochrisiko.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Frau Frénoy, das hat sich erledigt?

Frau Frénoy (MSD): Das hat sich erledigt. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Dann Herr Dr. Klinghammer und Herr Dr. Rühle.

Herr Dr. Klinghammer (DGHO): Ich muss einmal anmerken, für mich wirkt diese Diskussion aus der Sicht des Klinikers etwas weg von der klinischen Praxis, weil wir hier gerade diskutieren, inwieweit R1 eigentlich anwendbar ist und inwieweit die Patienten einen Nutzen haben. Man sieht in der Studie, dass das einen sehr kleinen Anteil der Patientenpopulation betrifft. Das sind um die 30 Patienten gewesen. Aber der primäre Endpunkt der Studie ist Event Free Survival, und wie wir initial gehört haben, besteht der Nutzen des Einsatzes des Medikamentes in der Verringerung der Fernmetastasierungsrate, also nicht der lokalen Kontrolle, und da ist R1 dann relevant, sondern in der Fernmetastasierungsrate, die durch den Einsatz des Medikaments erheblich gesenkt wird und damit Patienten nicht im palliativen Setting landen. Somit ist diese Diskussion aus Sicht des klinischen Onkologen, ob hier 3 mm oder 5 mm zur Anwendung kommen, vollkommen irrelevant. Der Nutzen durch das Medikament entsteht durch die Verhinderung der Fernmetastasierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klinghammer. – Herr Dr. Rühle.

Herr PD Dr. Rühle (DEGRO): Ich will nur noch zwei Punkte ergänzen, einmal auf den Umstand hinweisen, dass durch die Anwendung von neoadjuvantem Pembrolizumab in der Studie der Anteil von postoperativer Radiochemotherapie um etwa 11 Prozent verringert werden

konnte, ein Sachverhalt, den wir noch nicht erwähnt haben. Das sollte vielleicht genannt werden, wenn man zumindest die Kriterien der Studie berücksichtigt.

Ein zweiter Punkt bezüglich der Verwendung dieser Definition des Margins ist, dass das international durchaus gebräuchlich ist und beispielsweise in der NIVOPOSTOP-Studie, der anderen randomisierten Studie in diesem Setting, mit der adjuvanten Immuncheckpoint-Inhibitoren-Therapie auch der 1 mm oder kleiner verwendet wurde, also das von daher auch andere Studien das so umgesetzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rühle. – Herr Professor Heiland, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Heiland (DGMKG): Ich will noch einmal auf den Punkt von Herrn Klinghammer hinweisen. Aus klinischer Sicht stellen wir die Indikation zur neoadjuvanten Pembrolizumab-Gabe nach initialem Tumorbord. Das heißt, wir wissen, der Patient ist lokal fortgeschritten, aber kurativ angehbar und damit operabel. Die Klassifikation, in welche Risikokonstellation er dann für die adjuvante Therapie kommt, das ist eine pathologische Information, die wir für die initiale Indikationsstellung der Pembrolizumab-Gabe noch nicht kennen. Das stellt sich erst im postoperativen Tumorbord, und dann wird stratifiziert, je nachdem, wie sich die pathologische Risikokonstellation darstellt. Aber die initiale Indikationsstellung, er bekommt neoadjuvante Immuntherapie, da weiß ich das sowohl aus Patientensicht als auch aus klinischer Sicht noch nicht, die Indikation, wir gehen diesen Weg, da weiß ich noch nicht, welche Risikokonstellation der Patient haben wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heiland. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher von der KBV.

Herr Broicher: Dazu hätte ich direkt eine Rückfrage: Würden Sie dann auch Personen neoadjuvant mit Pembrolizumab behandeln, die nicht cisplatingeeignet sind? Dann hätten wir wieder unsere beiden Gruppen

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Heiland, Sie haben genickt, aber das sieht man im Protokoll nicht.

Herr Prof. Dr. Dr. Heiland (DGMKG): Genau. Wir stellen die Indikation zur neoadjuvanten Therapie. Der Patient bekommt in diesem fortgeschrittenen Stadium eine adjuvante Therapie, aber ob das nur Strahlentherapie oder Radiochemotherapie sein wird, beides dann mit Immuntherapie, das geht weiter, das wissen wir zum Zeitpunkt der initialen Therapieentscheidung noch nicht, erst postoperativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Laban, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC): Ja, das geht noch einmal in diese Richtung. Die Nutzenbewertung in der Studie kann nur für die Hochdosis-Platin-geeignete Population gemacht werden. Auf der anderen Seite ist in der Routine in den meisten Standorten in Deutschland diese Hochdosis-Cisplatin-Gabe in der adjuvanten Situation weitestgehend verlassen und durch eine wöchentliche Gabe oder an unserem Zentrum zum Beispiel fünfmal 20 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche in Woche 1 und 5 ersetzt worden, sodass man eine kumulative Dosis von 200 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche erreicht, aber nicht immer mit dieser Hochdosis 100 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche alle drei Wochen. Insofern sehe ich auf der Basis der Studienergebnisse keinen Grund, Patienten die neoadjuvante Therapie vorzuenthalten, weil sie Hochdosis-Cisplatin nicht bekommen können. Das ist für die Studienpopulation relevant, aber weil wir auch andere adjuvante Chemotherapien geben können, Carboplatin zum Beispiel, wo die Nierenfunktion eine deutlich geringere Rolle spielt, dann spielt das nicht mehr so eine große Rolle, und man könnte solche Patienten aus meiner Sicht klinisch auch neoadjuvant behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Laban. Frau Hecker, bitte.

Frau Hecker (MSD): Ich würde an der Stelle gerne ergänzen: Im Label haben wir Pembrolizumab mit oder ohne Cisplatin explizit genannt, und das bezieht sich rein auf die Kombination mit der Strahlentherapie und entspricht genau dem, was in der Studie KEYNOTE 689 evaluiert wurde. Die Frage der Cisplatin-Eignung ist von der tatsächlichen Frage nach der Cisplatin-Gabe zu unterscheiden. Es wurde von den Klinikern angesprochen, die Cisplatin-Eignung ist, wenn man sich das zugelassene Anwendungsgebiet konkret anschaut, Voraussetzung für die Entscheidung der perioperativen Therapie mit oder ohne KEYNOTE 689 und ist entsprechend so vom Label abgebildet. Ob die Patientinnen und Patienten dann tatsächlich Cisplatin bekommen bzw. benötigen, ist pathologisch postoperativ erst zu Beginn der adjuvanten Phase festgelegt.

Vielleicht noch ein Hinweis bezüglich des Cisplatin-Schemas, das in der Studie mit den 100 mg gegeben wurde: Das war in der Studie KEYNOTE 689 regulatorisch vorgegeben, weil das zu dem Zeitpunkt, zu Studienbeginn, als Standard angesehen wurde. Das stützen auch die Leitlinien. Grundsätzlich ist es jedoch so, dass die Zulassung von Pembrolizumab jegliche Cisplatin-Schemata freilässt, sodass das entsprechend die ärztliche Entscheidung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hecker. – Herr Broicher, Frage beantwortet, Nachfrage?

Herr Broicher: Nein, das ist okay. Ich hätte noch eine andere Frage, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte. Danach Herr Kranz.

Herr Broicher: Noch einmal zum Endpunkt EFS: Da hatte das IQWiG angemerkt, dass nicht alle Patienten für den EFS-Punkt für mindestens zwei Jahre nachbeobachtet wurden, vor dem Hintergrund, dass diese zwei Jahre als der postoperative Hochrisiko-Zeitraum definiert sind. Könnten die Kliniker einmal dazu ausführen, wie sie das mit dem Zeitraum, mit den zwei Jahren sehen?

An den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass der Median nach Beobachtungszeit im Kontrollarm 2,6 Jahre beträgt, im Verumarm 2,8 und dass 75 Prozent der Personen im Pembro-Arm mindestens 1,4 Jahre nachbeobachtet wurden und im Kontrollarm 1,7. Könnten Sie dazu noch etwas sagen? Haben Sie vielleicht eine konkrete Anzahl der Personen, die für zwei Jahre oder länger nachbeobachtet wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern etwas zu den zwei Jahren sagen?

Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC): Ich könnte etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Laban.

Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC): Die Auswertung war eventgetrieben. Das heißt, es ging darum, wie viele Events zu dem Zeitpunkt waren, und es ist eine Zwischenanalyse, die wir jetzt betrachten. Das ist nicht die finale Studienanalyse. Das heißt, wir werden diese längeren Follow-up-Daten noch bekommen. Aber das Follow-up, das wir jetzt haben, ist durch die Anzahl der Events definiert gewesen, und diese Anzahl wurde erreicht. Mit 18, 19 Monaten – meine ich, waren es – decken wir den Hochrisiko-Zeitraum weitgehend ab. Ich würde mich wundern, wenn diese Ergebnisse und dieser relativ starke Nutzen im Sinne der Hazard Ratio und der Verlängerung des medianen Überlebens oder EFS plötzlich verloren gingen. Das ist eher nicht zu erwarten.

Wie gesagt, es ist eine Zwischenauswertung und die Daten werden kommen. Der Zeitraum, der jetzt zur Bewertung vorliegt, deckt aus meiner Sicht den Großteil dieses Risikozeitraums ab. Weil Events auch früher eintreten, werden Patienten bleiben, die nur vier Monate Event-Free-Survival-Beobachtungszeit haben, weil sie dann ein Event hatten, zum Beispiel eine Fernmetastasierung, die im Rahmen des Stagings aufgefallen ist. Das müssen wir bedenken.

Bei der Studie wurde sehr genau geschaut, weil alle drei Monate, auch in Absprache mit den regulatorischen Behörden, eine Bildgebung durchgeführt worden ist, um das EFS in beiden Armen gleichermaßen zu kontrollieren, sodass Events sehr frühzeitig festgestellt worden sind, früher als das wahrscheinlich meistens in der Routine der Fall wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Laban. – Herr Professor Heiland.

Herr Prof. Dr. Dr. Heiland (DGMKG): Ich möchte das aus der klinischen Routine bestärken. Es gibt jetzt auch publizierte Daten außerhalb dieser Studie, die zeigen, dass nach 18 Monaten das Hochrisiko-Zeitintervall für eine wieder auftretende Tumorerkrankung deutlich abnimmt. Das heißt, so führen wir auch unsere Patienten, sagen, dass innerhalb der ersten 1,5 Jahre das Rezidiv- oder Fernmetastasen-Risiko am höchsten ist und danach deutlich weniger wird. Das heißt, das Intervall, das hier gewählt worden ist, deckt diesen Hochrisiko-Zeitraum auch aus klinischer Sicht gut ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Heiland. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, grundsätzlich wird keiner von uns Klinikern diskutieren, dass wir lange Beobachtungszeiträume brauchen. Auf der anderen Seite sehen wir hier das Muster, das wir bei fast allen der Immuncheckpoint-Inhibitor-Studien sehen. Es geht nicht darum, dass der Event-Free-Survival-Vorteil im Median deutlich ist, sondern wir sehen ein Plateau, und wir sehen vor allem, dass die Überlebensrate höher ist. Wir haben auch in der NIVOPOSTOP-Studie gesehen, da liegt der Kontrollarm um 50 Prozent, und hier liegen wir bei über 60 Prozent Langzeitüberleben. Das scheint ein stabiles Plateau zu sein. Ich glaube, das ist das, was uns an den Daten am meisten beeindruckt und motiviert und wir geschrieben haben, das ist der neue Standard.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. Herr Broicher hatte noch eine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezogen auf die möglicherweise Quantifizierung der exakten Anzahlen. Wer hat zwei Jahre Nachbeobachtungszeit gehabt? Wie viele waren das? Kann der pU dazu etwas sagen? – Frau Griß, bitte.

Frau Dr. Griß (MSD): Der Großteil unserer Patienten deckt den Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven ab. Wir hatten in der Stellungnahme dargelegt, im Median werden nach Therapieende die Patienten für 2,6 bzw. 2,8 Jahre im Pembrolizumab- bzw. Kontrollarm nachbeobachtet. Über drei Viertel der Patienten werden nach Therapieende mindestens für 1,4 Jahre im Pembrolizumab-Arm nachbeobachtet und im Kontrollarm 1,7 Jahre nach Therapieende. Ich möchte hervorheben, unser EFS übersetzt sich bereits zu diesem sehr frühen Zeitpunkt auf das Gesamtüberleben, ein robuster und klinisch relevanter Endpunkt, was verdeutlicht, wie verlässlich diese EFS-Ergebnisse sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das waren die Zahlen, die Herr Broicher auch genannt hatte, die drei Viertel, die dann 14 oder 16 Monate angeschaut wurden. Aber wie viele über zwei Jahre oder zwei Jahre konkret in der Nachbeobachtung waren, das können Sie nicht sagen? Es geht nur darum, dass wir Material haben, um das in der Nutzenbewertung auszuwerten. Es wäre also in Ihrem Interesse, wenn Sie dazu etwas sagen könnten. Ich bin eigentlich nicht hier, um Ihnen zu helfen, aber weil Osterdienstag ist. Frau Griß.

Frau Dr. Griß (MSD): Diese Daten liegen uns nicht vor. Wie gesagt, der Großteil unserer Patienten deckt diesen Zeitraum ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, danke. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Wir befinden uns schon mitten im Themenkomplex des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes. Ich würde gerne unsere Sicht auf diesen Endpunkt darstellen und zunächst klarstellen, dass dieser Endpunkt in dieser vorliegenden Indikation patientenrelevant

ist und wir das in unserer Dossierbewertung so beschrieben haben. Über diesen Endpunkt soll abgebildet werden, ob unter der neuen Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr Patienten dauerhaft krankheitsfrei bleiben. Die Betonung liegt dabei auf „dauerhaft krankheitsfrei“. Um das valide zu untersuchen, bedarf es grundsätzlich zwei Dinge. Das ist erstens eine adäquate Endpunktdefinition, in die maßgeblich qualifizierende Ereignisse eingehen, die sicher das Scheitern des kurativen Therapieansatzes anzeigen, und zweitens eine ausreichend lange Nachbeobachtungsdauer nach dem Ende der Therapie für einen Großteil der Patienten, um genau diese Dauerhaftigkeit eines beobachteten Effekts bei der Krankheitsfreiheit sicher beurteilen zu können.

Beides war für den im Dossier dargestellten Endpunkt leider nicht gegeben. Zum einen war nämlich unklar, welche qualifizierenden Ereignisse genau in den Endpunkt eingegangen sind und ob diese das Scheitern des kurativen Therapieansatzes hinreichend sicher anzeigen. Dazu zählten 34 Patienten im Vergleichsarm, die die Behandlung nicht begonnen hatten und uns für diese Patienten keine Informationen vorlagen, wie diese Patienten in den Auswertungen zum EFS berücksichtigt wurden. Durch die Stellungnahme wissen wir jetzt einiges mehr, unter anderem, welche Ereignisse genau in die Analysen eingegangen sind. Der pU hat klargestellt, dass die zuvor genannten 34 Patienten im Vergleichsarm, die die Behandlung nicht begonnen haben, in einer der Auswertungen im Dossier zum Zeitpunkt der Randomisierung als Ereignis gewertet wurden. Das ist ungefähr so, als würden zwei Läufer beim Marathon gegeneinander antreten, aber einer darf mit 5 Kilometern Vorsprung starten. Solche Auswertungen erlauben keinen Fernvergleich und sind damit für die Nutzenbewertung ungeeignet. So viel erst einmal zu Punkt 1.

Der hier entscheidende zweite Punkt – der lässt sich leider auch nicht durch weitere Auswertungen oder Informationen heilen – ist die aktuell noch zu kurze Beobachtungsdauer. Die DGHO beschreibt in ihren Empfehlungen zur Nachsorge, dass die Mehrzahl der Rezidive innerhalb von zwei Jahren nach Initialtherapie auftreten. Das haben wir gerade gehört. Das bedeutet für die betroffenen Patienten, dass eine hinreichend sichere Aussage zur dauerhaften Vermeidung von Rezidiven erst nach einer Beobachtungsdauer von zwei Jahren nach Beendigung der Therapie möglich ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich durch die Hinzunahme von Pembrolizumab in der Neoadjuvanz und Adjuvanz die Therapie deutlich verlängert und der Hochrisikozeitraum von zwei Jahren erst nach Therapieende beginnt.

Der pU hat im Rahmen der Stellungnahme die eben genannten genaueren Angaben zur Beobachtungsdauer nach dem Ende der Therapie für beide Behandlungsarme vorgelegt, die die von uns bereits beschriebene zu kurze Beobachtungsdauer belegen. Das sind genau die 25 Prozent der Patienten im Interventionsarm, die nach der Therapie kürzer als 1,4 Jahre nachbeobachtet wurden. Das ist die theoretische Nachbeobachtungszeit, also unabhängig vom Auftreten der Ereignisse, was Herr Laban eben meinte. Somit ist der Hochrisikozeitraum von zwei Jahren für einen relevanten Anteil der Patienten nicht abgedeckt. Ob die bis jetzt beobachteten Unterschiede im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes dauerhaft bestehen bleiben, kann daher zu diesem Zeitpunkt noch nicht hinreichend sicher beurteilt werden. Daher sind wir zu der Einschätzung gekommen, dass wir Stand jetzt diese dauerhafte Krankheitsfreiheit leider noch nicht endgültig beurteilen können. – Das als Statement.

Ich würde gerne noch einen anderen Punkt adressieren, Herr Hecken, wenn ich darf. Die Modulvorlage sieht vor, dass für alle patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse vorzulegen sind. Für die immunvermittelten UE hat der pU angegeben, dass er dies nicht tut und das damit begründet, dass in den Modulvorlagen nicht mehr explizit die Darstellung von UE von besonderem Interesse gefordert wird. Ich möchte an dieser Stelle in aller Deutlichkeit betonen, dass Endpunkte zu immunvermittelten UE für die Bewertung des Zusatznutzens von Checkpoint-Inhibitoren zwingend erforderlich sind. Die aktualisierten Modulvorlagen entbinden nicht davon, etablierte patientenrelevante Endpunkte darzustellen, nur weil sie im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse geführt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kranz. Jetzt habe ich als Reaktion auf das Statement und den letzten Punkt mit den Modulvorlagen Frau Dr. Griß, Herrn Professor Müller-Richter und dann Frau Müller von der KBV. Bitte schön, Frau Griß.

Frau Dr. Griß (MSD): Ich würde das gerne noch einmal einordnen: Zum einen ist der Effekt unseres EFS sehr nachhaltig. Wenn man sich die Kaplan-Meier-Kurven anschaut, trennen sich diese sehr früh und nachhaltig und bleiben im weiteren Verlauf getrennt, was zeigt, wie nachhaltig dieser Effekt ist. Herr Kranz hat diese offene Fragestellung mit den randomisierten, aber nicht behandelten Patienten angesprochen. Zum einen möchte ich sagen, dass unser präspezifiziertes EFS, bei dem wir einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen, von diesem Aspekt unberührt bleibt. Für das ergänzend dargestellte Post-hoc adaptierte EFS haben wir diese Fragestellung adressiert und deshalb mit der Stellungnahme eine maximal konservative Variante einer Sensitivitätsanalyse ergänzt. Selbst in dieser maximal konservativen Sensitivitätsanalyse bleibt der positive Effekt zugunsten von Pembrolizumab erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Griß. – Herr Professor Müller-Richter, bitte, und anschließend Frau Müller von der KBV.

Herr Prof. Dr. Dr. Müller-Richter (DGMKG): Herr Professor Laban hat es vorhin sehr schön gesagt und ich möchte es noch einmal unterstreichen. Vonseiten der DGMKG ist es genauso wie vonseiten der DGHO, dass eine R1-Resektion kein Scheitern des kooperativen Therapieansatzes in der Therapiesituation bedeutet. Das heißt, diese Ausführungen dazu sind nicht zielführend und treffen weder die Intention der Leitlinie noch die Intention unseres chirurgischen therapeutischen Handelns in Kombination mit den Radioonkologen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Richter. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage zu den Zeitpunkten, zu denen geschaut wird, ob es ein Rezidiv gibt – in der Praxis und in der Studie. Ich habe eben gehört, dass der wirkliche Hochrisikozeitraum eher noch etwas kürzer wäre als die zwei Jahre, die die DGHO hier benennt. Dann haben Sie noch darauf hingewiesen, dass in der Studie alle drei Monate, wenn ich es recht erinnere, Bildgebung gemacht wurde und deshalb tendenziell früher Rezidive entdeckt wurden als in der klinischen Praxis. Jetzt ist meine Frage an die hier Beteiligten aus den Tumorkonferenzen: Wie ist das in der klinischen Praxis? Wie wird dort nach Rezidiven geschaut? Gibt es regelmäßige Zeiträume, in denen Bildgebung gemacht wird? Schaut man makroskopisch, gibt es Beschwerden? Wie unterscheidet sich das, weil das praktisch etwas wäre, wo man davon ausgehen könnte, in der Studie wird ein Rezidiv tendenziell früher festgestellt, als es in der klinischen Praxis ist. Ich gehe davon aus, dass die DGHO-Zahl von zwei Jahren mit dem Hochrisikozeitraum wahrscheinlich auf die klinische Praxis abhebt und nicht auf eine intensiviertere häufigere Bildgebung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Professor Laban, Professor Wörmann, Dr. Böke.

Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC): Vielleicht kann ich einmal schildern, wie wir die Nachsorge durchführen. Wir machen die ersten zweieinhalb Jahre alle drei Monate eine klinische Untersuchung, bei der wir nach Beschwerden und Symptomen fragen und eine körperliche Untersuchung durchführen. Einmal im Jahr machen wir eine Bildgebung. Bei Patienten, bei denen Auffälligkeiten waren, zum Beispiel in der initialen Bildgebung Mikronoduli, die nicht näher eingeordnet werden konnten, machen wir auch eine frühere Bildgebung. Was wir auch in der Routine machen, ist, dass wir ungefähr drei Monate nach der Chirurgie bzw. drei Monate nach Ende der Radiochemotherapie – eins von beidem – in diesem Zeitraum noch einmal eine Ausgangsbildgebung machen, um diese postoperativen Veränderungen, die von den Radiologen schwer einzuordnen sind, einmal so als Basis festzustellen. Das heißt, einmal im Jahr ist üblicherweise die Bildgebungsempfehlung. Das deckt sich auch mit den Leitlinien.

Diese Bildgebung alle drei Monate in der Studie ist da deutlich sensitiver, um gerade Fernmetastasen zu finden, die am Anfang häufig asymptomatisch auftreten, aber die Prognose erheblich beeinträchtigen. Das ist auch vor dem Hintergrund wichtig, dass heutzutage in der oligometastasierten Situation, also wenn einzelne Lungenmetastasen sind oder zwei, die nahe beieinander liegen, häufig noch eine kurative Operation möglich ist, die dann zumindest einen Teil der Patienten wirklich vor dieser dauerhaften Palliativsituation mit einer Systemtherapie schützt. Ich denke, das ist ein wichtiger Faktor, eher positiv, was die Nachbeobachtungszeit und die Häufigkeit der Untersuchungen betrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Laban. – Herr Professor Wörmann und dann Herr Dr. Böke.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zur Einordnung: Diese zwei Jahre sind konsensbasiert und nicht im strikten Sinne evidenzbasiert, muss man kritischerweise sagen. Der Hintergrund ist, das ist ein sehr heterogenes Patientenkollektiv, sowohl was die Lokalisation, als auch die Biologie der Erkrankung angeht. Dann einigt man sich auf bestimmte Parameter, die alle nachvollziehen können. Wenn man sich die Kurven für das ereignisfreie Überleben anschaut, dann finden etwa drei Viertel der Rezidive schon in den ersten zwölf Monaten statt, und danach flachen die Kurven ab. Wir sehen nach 24 Monaten und nach 36 Monaten noch Rezidive. Dann hat man sich auf irgendetwas verständigt. Daher kommen diese zwei Jahre, die Sie freundlicherweise zitiert haben. Trotzdem können wir das Kollektiv nicht homogener machen, als es ist. Es ist ein sehr heterogenes Patientenkollektiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Böke.

Herr Dr. Böke (DEGRO): Tatsächlich wollte ich nur das bekräftigen, was Herr Laban gesagt hat oder das Gleiche sagen. Es gibt keine klassische Leitlinie, die sagt, dass man alle drei Monate schauen muss. Wir haben durchaus den Einfluss, dass man Metastasierungen, die am Anfang asymptomatisch sind, in der Studie früher entdeckt hat als wir es in der klinischen Routine machen würden. Wir machen es auch einmal im Jahr, in der Regel ein postoperatives Bild früher, dann einmal im Jahr. Die zwei Jahre sind aus der Luft gegriffen, weil wir von den klinischen Beobachtungen wissen, dass da die häufigsten Rezidive auftreten. Es gibt übrigens keine Studie, die zeigt, dass ich, wenn ich häufiger Bildgebungen mache, einen Einfluss auf das Überleben habe. Insofern ist das etwas, was noch dazukommt. Aber die zwei Jahre sind plausibel. Die Bildgebung einmal im Jahr, ist das, was wir aus der klinischen Routine machen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Es ist in der Studie viermal so oft geschaut worden, wie in der Praxis. Das ist ein deutlicher Unterschied.

Herr Dr. Böke (DEGRO): Für eine Studienpopulation ist das aber extrem wichtig. Gerade wenn es EFS-getrieben ist, muss ich früher schauen. Dann kann ich nicht warten, bis die Metastasenlast symptomatisch wird. Ich glaube, im Rahmen der Studie ist das gut, die klinische Routine ist anders.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Griß von MSD, bitte.

Frau Dr. Griß (MSD): Ich würde gerne auf den angesprochenen Punkt der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse eingehen. Die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gehören zur Kategorie der Adverse Events of Special Interest. Es wurde gerade gesagt, diese sind als gebündelte Kategorie laut der aktuellen Formatvorlage nicht mehr darstellungsrelevant. Ich möchte aber hervorheben, dass wir die Einzelereignisse dieser immunvermittelten unerwünschten Ereignisse sowohl im Rahmen der Gesamtraten als auch der Auswertung nach SOC und PT im Dossier angemessen berücksichtigt haben. Auch hier zeigen sich keine neuen Sicherheitssignale.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, also im normalen Schema von Pembro. – Herr Broicher.

Herr Broicher: Ich möchte noch ein anderes Thema ansprechen, und zwar die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte. Da haben wir die Situation, dass im Kontrollarm eine Baselineerhebung vor der OP durchgeführt wurde und im Interventionsarm eine Baselineerhebung und dann zwei weitere Erhebungen während der neoadjuvanten Therapie. So wie ich das jetzt verstanden habe, synchronisieren sich die Erhebungen zum Einsetzen der adjuvanten Radiotherapie nach der Operation. Das IQWiG sieht hier eine Unsicherheit, die so groß ist, dass die Auswertung verhindert wird. Ich wollte die Kliniker fragen: Sehen Sie die Erhebung vor Operation, eine Erhebung, Kontrolle, drei Erhebungen in der Intervention als problematisch? Für wie stabil halten Sie so eine Baselineerhebung? Ist es wahrscheinlich, dass ein Unterschied von zwei oder vier Wochen da ein anderes Ergebnis liefert? Die zweite Frage ist: Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert im Dossier Mittelwertdifferenzen zu Woche 51. Die Frage ist hier: Ist das ein sinnvoller Zeitraum, oder wie würden Sie diese PRO-Daten gerne ausgewertet sehen? Ist so ein Zeitpunkt sinnvoll oder wäre eine ganz andere Strategie besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. Jetzt gehen wir der Reihe nach. Herr Laban, bitte.

Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC): Die Häufigkeit der Auswertungen ist dem Studiendesign geschuldet. Bei den Patienten, die im Kontrollarm randomisiert waren, war man angehalten, so früh wie möglich die Operation durchzuführen. Insofern gibt es da nicht mehrere Beobachtungen. Der nächste Zeitpunkt, wo es wieder sinnvoll synchronisierbar ist, ist der Beginn der Radiotherapie, und das ist, wenn ich mich nicht täusche, diese Woche 51. Das war der Zeitraum, der erlaubt war. Das müsste eigentlich ungefähr hinkommen. Ich meine, ich habe es jetzt nicht im Wortlaut, man sollte nach Möglichkeit vier Wochen nach Operation mit der Radiotherapie beginnen. Ich glaube, es gab einen Toleranzzeitraum von bis zu sechs Wochen, und dann wären wir nahe an dieser Woche 51. Die Woche 51 hatte ich nicht genauer im Kopf.

Es gab auch eine Auswertung beim ESMO, wo gezeigt wurde, dass es jetzt keine erhebliche Verbesserung der Patient-Reported-Outcome-Measures durch die neoadjuvante Therapie gegeben hat. Aber auf der anderen Seite muss man dabei bedenken, was Herr Böke angesprochen hat, dass wir eine Therapie erstens dazugegeben haben, also eigentlich potenziell mehr Toxizität haben könnten. Aber die Toxizität ist getrieben durch die Chirurgie, durch die Radiotherapie, durch die Chemotherapie. Das sieht man auch an den häufigsten Nebenwirkungen. Die immunvermittelten Nebenwirkungen sind explizit aufgeführt worden. Die sind relevant, die muss man behandeln, aber sie befinden sich im Vergleich zu den üblichen Nebenwirkungen in einer verschwindend geringen Häufigkeit, nur im Verhältnis. Ich denke, das waren die wichtigsten Punkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Laban. – Herr Professor Müller-Richter, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Müller-Richter (DGMKG): Die Frage ging auch in die Richtung, wie relevant diese zweite Bildgebung vor der Chirurgie ist. Das ist für uns sehr relevant. Wir haben es jetzt schon ein paar Mal gehört, wir haben hier eine sehr heterogene Gruppe an Kopf-Hals-Karzinom-Entitäten, vom Larynx über die Mundhöhle, wie auch immer. In sich selber sind diese Tumoren auch dahin gehend heterogen, je nachdem, welchen Klon sie haben, die unterschiedlich schnell proliferieren können und natürlich profitiert nicht jeder Patient von einer neoadjuvanten Pembrolizumab-Therapie. Wir müssen die Patienten identifizieren können, die nach dieser Therapie eines anderen chirurgischen Therapieregimes bedürfen. Das heißt, wir machen das Premiere-Staging, das ist gleich, wie es in der Studie auch war, ob diese Patienten dann zu den Neoadjuvanten gelöst werden oder die Standardtherapie bekommen.

Wir müssen aber kontrollieren, ob unsere neoadjuvante Therapie erfolgversprechend ist oder nicht oder ob wir dort anders chirurgisch herangehen müssen.

Noch eine kurze Anmerkung zu Real World: Es gibt deutliche Unterschiede, wenn wir uns momentan den Zeitraum vom Staging bis zu einer Operation eines solchen Patienten anschauen. Es gibt Kliniken, die das innerhalb von zwei Wochen schaffen, und es gibt Kliniken, da ist der Zeitraum deutlich länger als vier Wochen. Das heißt, wir haben das jetzt durch die Studie Gott sei Dank sehr homogenisiert und sehr genau abgebildet. Aber das sind Dinge, die in Real World mit der zweiten Bildgebung vielleicht sogar noch relevanter sind, um dem Patienten mit der neoadjuvanten Therapie noch mehr zu nutzen, weil die Kliniken dadurch angehalten oder gezwungen werden, zeitnäher zu therapieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Richter. – Herr Professor Heiland.

Herr Prof. Dr. Dr. Heiland (DGMKG): Ich wollte noch verstärken, was Herr Laban gesagt hat. Sie konnten diese Patientenerhebung studienbedingt nicht komplett synchron fahren, weil sie randomisiert haben und die eine Gruppe zeitnah direkt operiert wurde. Das heißt, sie haben einen Zeitpunkt präoperativ, und die anderen haben sechs Wochen eine Therapie bekommen, wo keiner von uns so richtig wusste, was passieren wird. Sprich: Geht es dem Patienten schlechter, besser oder bleibt es gleich? Die Ausgangssituation nach sechs Wochen zur OP konnte sich zum initialen Zeitpunkt deutlich verändern. Das heißt, es machte schon Sinn, dort mehrere Unterbefragungen zu haben versus der initialen. Das ist einfach protokollbedingt gewesen, dass sie mehr Zeitpunkte in dem einen als im anderen Arm hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Heiland. – Frau Hecker von MSD, bitte.

Frau Hecker (MSD): Ich würde das aufgreifen, was Herr Professor Heiland gesagt hat. Wir haben hier ein sehr innovatives, neues Therapiekonzept. Das perioperative Konzept ist bei den Kopf-Hals-Tumoren neu. Bislang gab es weder perioperative noch rein neoadjuvante Therapieoptionen. Das heißt, der bisherige Standard ist und war die adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie bei den resektablen Tumoren. Dieser Standard ist entsprechend umgesetzt. Aus medizinischer Sicht, wir haben es vorhin gehört, wäre Placebo beispielsweise in der neoadjuvanten Phase unethisch gewesen, hier zu warten. Das heißt, hier durfte keine Wartezeit passieren. Das heißt, die Patienten haben direkt mit der Operation gestartet, weil wir hier ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit hohen Rezidivraten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Broicher, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Broicher: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller noch kurz zu den Erhebungszeitpunkten für die PRO, danach Herr Kranz, und dann müssen wir zum Schluss kommen.

Frau Dr. Müller: Ich habe jetzt mitgenommen, dass in der Praxis anders als in der Studie die Zeit bis zur OP oft deutlich länger dauert. In der Studie sollte es unter vier Wochen geschehen, und das sind die Zeitpunkte, wo das IQWiG kritisiert, dass keine PRO erhoben wurden oder nur bei einem und zwei Patienten. Nach Ihrer Erfahrung, es geht nur um Morbiditätsparameter und um die Lebensqualität: Passiert etwas in der Zeit? Passiert nach Ihrer klinischen Erfahrung etwas in dieser Wartezeit auf die OP, zum Beispiel Verschlechterung der Morbidität, weil das die Zeitpunkte sind, die fehlen? Verschlechterung oder Verbesserung? Verbesserung der Lebensqualität wahrscheinlich eher nicht, das wäre ungewöhnlich, gerade wenn Sie in der Praxis oft wesentlich längere Zeiträume haben, in denen die Patienten auf die OP warten müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Müller-Richter.

Herr Prof. Dr. Dr. Müller-Richter (DGMKG): Vielleicht ein kleines konkretes Beispiel dazu: Stellen Sie sich vor, wir haben ein Karzinom, das auf dem zahntragenden Unterkiefer sitzt und dann, ich sage einmal, verlängert Zeit hat, weiter in die Tiefe zu wachsen und wenn es bisher noch keine Infiltration des Unterkiefers hatte, dann eine Infiltration des Unterkiefers vornimmt, sodass wir statt einer lokalen Schleimhautresektion eine Kontinuitätsresektion des Unterkiefers vornehmen müssten, mit einem Transplantat von mir aus vom Wadenbein. Das ist eine deutliche Morbiditätszunahme im Vergleich zu einer Kontinuitäts-erhaltenden Resektion des Unterkiefers, weil nur die Schleimhaut entfernt werden muss und meinetwegen nur ein Radialistransplantat rekonstruiert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Böke.

Herr Dr. Böke (DEGRO): Ganz kurz: Die Morbidität ist sicherlich mit längeren Wartezeiten, da gibt es ein Risiko, dass die Erkrankung fortschreitet und man einen anderen operativen Ansatz angehen muss. Aber für die Lebensqualität vorneweg ist das, glaube ich, sehr schwierig. Wenn der Tumor sehr schnell wächst, kann die Lebensqualität drei Wochen später schwierig sein. Andererseits ist der Patient dann schon in Behandlung, und man kann etwas gegen die Symptomlast, die der Patient bei Präsentation hat, die wahrscheinlich vorher nicht behandelt wurde, etwas tun. Das heißt, das ist, glaube ich, nicht so trivial für diese heterogene Gruppe zu entscheiden. Man kann durchaus schon mit nicht operativen oder radioonkologischen Mitteln die Lebensqualität verbessern und das vielleicht auch sehen. Aber Kopf-Hals-Tumor-Patienten und Patient-Reported-Outcomes sind ein sehr schwieriges Thema in der klinischen Routine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Danke schön, ja. Da können insbesondere Morbiditätsereignisse auftreten, je länger die Wartezeit, desto eher. Aber da kann etwas passieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kranz noch einmal.

Herr Dr. Kranz: Ja, nur, um das aus unserer Sicht einzuordnen: Der Hauptkritikpunkt, den wir hatten, war tatsächlich, im Interventionsarm werden die PRO im besten Fall an Tag 1 erhoben. Im Vergleichsarm konnte das auch vier Wochen später noch erfolgen. Dann hat man zwischen den Armen keine vergleichbare Baselineerhebung mehr. Wir haben es gerade gehört, in diesen vier Wochen kann etwas passieren, und dann haben wir schon zu Baseline Unterschiede zwischen den Gruppen, die potenziell nicht auf Unterschiede durch die Therapiekonzepte zurückzuführen sind, sondern auf einen längeren Zeitraum zwischen Randomisierung und erster Erhebung. Das war unser Hauptkritikpunkt. Dazu haben wir leider keine Daten bekommen, die gezeigt haben, wie groß dieser Unterschied in der Erhebung zu Baseline war, auch weil es eben anklagt, das hätte man nicht anders machen können. Man hätte direkt nach Randomisierung alle zwei Wochen in beiden Armen die PRO erheben können, unabhängig davon, wo sich die Patienten gerade im Therapiekonzept befinden. Dann hätte man eine parallele Erhebung in beiden Armen gehabt. Das ist auch etwas, was die FDA im Übrigen empfiehlt, wenn man so unterschiedliche Therapiekonzepte miteinander vergleicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hecker dazu und anschließend das Schlusswort. Bitte schön, Frau Hecker.

Frau Hecker (MSD): Noch einmal der Hinweis: Wir haben von den PRO an der Stelle keinen Zusatznutzen abgeleitet. Aber wir sehen hier, und ich glaube, Herr Professor Laban hat es eingangs erwähnt, wir sind in einer Add-on-Therapie-Situation zum etablierten Standard. Wir haben die PRO, glaube ich, gerade besprochen, aber dafür sehen wir keine Nachteile, sehen wir als positiv zu werten, weil wir in dieser Add-on-Therapie-Konstellation sind. Dem gegenüber stehen die klinisch relevanten und signifikanten Vorteile in der Wirksamkeit in Bezug auf unseren primären Endpunkt EFS, aber auch den statistisch signifikanten Vorteil im

Gesamtüberleben, und – das wurde vorhin schon angesprochen – keine neuen Sicherheitssignale wurden in der Studie gezeigt. Wir haben ein etabliertes und bereits gut bekanntes Sicherheitsprofil von Pembrolizumab. Die Kliniker kennen Pembrolizumab bereits im Head & Neck-Bereich aus dem metastasierten, rezidierten Setting. Deshalb denke ich, vom Gesamtblickwinkel definitiv ein gutes Bild von den klinischen Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hecker. – Dann gebe ich jetzt dem pU, ich nehme an, Sie machen das wieder, Frau Frénoy, die Möglichkeit, eine kurze Zusammenfassung oder ein Fazit der letzten Stunde und sieben Minuten zu ziehen. Bitte schön, Frau Frénoy.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Professor Hecken, und vielen Dank für diese umfangreiche und konstruktive Diskussion. Wie Sie gesagt haben, würde ich die aus unserer Sicht wichtigen Punkte noch einmal aufgreifen wollen. Ich beginne damit, noch einmal zu betonen, was wir anfangs gesagt haben, aber wichtig aus unserer Sicht ist: In diesem Anwendungsgebiet gab es seit 20 Jahren keine neue therapeutische Option für diese Patientinnen und Patienten. Der therapeutische Bedarf war hoch, und wir können jetzt dank Pembrolizumab mit der perioperativen Therapie diesen hohen medizinischen Bedarf zumindest adressieren. Wir haben von den Klinikern gehört, es ist als neuer Therapiestandard in der deutschen Versorgung angekommen, und das möchten wir betonen.

Die Studiendaten haben wir umfangreich diskutiert. Von unserer Seite ist noch einmal zu betonen, die Vorteile von Pembrolizumab zeigen sich klar und deutlich in der Studie 689 bei den wichtigsten patientenrelevanten Endpunkten OS und EFS. Der Überlebensvorteil ist zu diesem frühen Zeitpunkt schon sehr deutlich zu erkennen. Das Risiko zu versterben konnte durch die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab um nahezu ein Drittel gegenüber der Behandlung mit der Standardtherapie reduziert werden. Das zeigt wirklich einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben.

Zum Endpunkt EFS und zur Relevanz des Endpunkts EFS haben wir ausführlich gesprochen. Wir haben von den Klinikern gehört, natürlich ist es für sie aus klinischer Sicht durchaus relevant, dass EFS zusammen mit OS ein wichtiger Endpunkt ist. Wir haben zum Beispiel von den Fernmetastasen gehört, dass es ein Ziel der Therapie ist, diese Fernmetastasen zu verhindern, und wir sehen in der Studie 689, dass diese Rate an Fernmetastasen im Pembrolizumab-Arm halbiert wird, was zeigt, dass die Patienten länger in dieser kurativen Situation verbleiben können, dank der Zunahme von Pembrolizumab. EFS ist klinisch relevant. Für das AMNOG und die Nutzenbewertung haben wir, um den methodischen Anforderungen des IQWiG zu genügen, im Dossier, in der Stellungnahme zusätzliche und umfangreiche Analysen eingereicht. Wie auch immer wir die Daten betrachten, EFS bleibt signifikant. Ich möchte noch einmal betonen, das wird durch die konsistenten Überlebensdaten eindeutig gestützt.

Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! In der Gesamtschau zeigt Pembrolizumab beträchtliche Vorteile im Gesamtüberleben und im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Dem gegenüber steht ein bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil. Das haben wir heute noch einmal bestätigt und gehört. Sehr geehrte Damen und Herren, wir bedanken uns. Ich bedanke mich im Namen unseres Teams für die gute Diskussion heute. Wir wünschen Ihnen weiterhin gute Beratungen und einen schönen Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten. Herr Professor Wörmann, Sie bleiben, glaube ich, weiter dabei, wenn wir mit Asciminib weitermachen. Vom Rest der Kliniker verabschiede ich mich, wünsche Ihnen noch einen schönen Tag, und wir machen in zwei Minuten weiter. Wir sind schon elf Minuten nach der Zeit. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-072 Pembrolizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pembrolizumab

[lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Strahlentherapie
- Operation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Nicht vorhanden.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<u>Vorläufig geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation in Kombination mit Radiochemotherapie oder Bestrahlung zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin onkovis Infusionslösung ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt: – Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches – [...]
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: — fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich — [...] Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Cetuximab L01XC06 Erbix	Erbix ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich • in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, • [...]
Bleomycin L01DC01 generisch	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: • Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals, äußeren Genitalien und Zervix • [...]
Docetaxel L01CD02 generisch	TAXOTERE ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich angezeigt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-072 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 16. Mai 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	8
3.3 Leitlinien	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	93
Referenzen	96

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CRT	Chemoradiotherapie
DFS	Disease Free Survival
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Humane Papillomviren
HR	Hazard Ratio
ICT	induction chemotherapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LRT	Locoregional treatment
MM	mucosal melanoma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPC	nasopharyngeal carcinoma
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression free survival
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
SAE	severe adverse event
SCCUP	squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Neoadjuvante sowie adjuvante Behandlung des lokal-fortgeschrittenen, resezierbaren Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen, sowie operative/chirurgische Maßnahmen, sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.01.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1075 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die neue S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie sowie die aktualisierte Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 12 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Parmar A et al., 2021 [11].

Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy.

Fragestellung

To determine whether chemotherapy, in addition to radiotherapy and/or surgery for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma results in improved overall survival, improved disease-free survival and/or improved locoregional control, when incorporated as either induction therapy given prior to locoregional treatment (i.e. radiotherapy or surgery), concurrent with radiotherapy or in the adjuvant (i.e. after locoregional treatment with radiotherapy or surgery) setting.

Methodik

Population:

- participants with oral cancer
 - (...) we therefore decided to include trials that involved patients with head and neck cancer, including cases of oral cavity and oropharyngeal cancer, provided data were available separately for those who had cancer of the oral cavity or oropharynx, or where those with oral cavity/oropharyngeal cancers made up more than 50% of trial participants (...)

Intervention/Komparator:

- Chemotherapy treatment, with locoregional treatment (radiotherapy or surgery) +/- concurrent chemotherapy, or an alternative chemotherapy regimen, or chemotherapy given at different times relative to locoregional treatment (either induction, concurrent or adjuvant chemotherapy), with a minimum follow-up of six months.

Endpunkte:

- Overall survival, DFS, Locoregional control

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 15 September 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 18,813 participants (2046 additional from the update) were randomly allocated to treatments and individual trials varied in size between 23 and 966 participants. Participants were recruited over periods ranging between one and 10 years.

Charakteristika der Population/Studien:

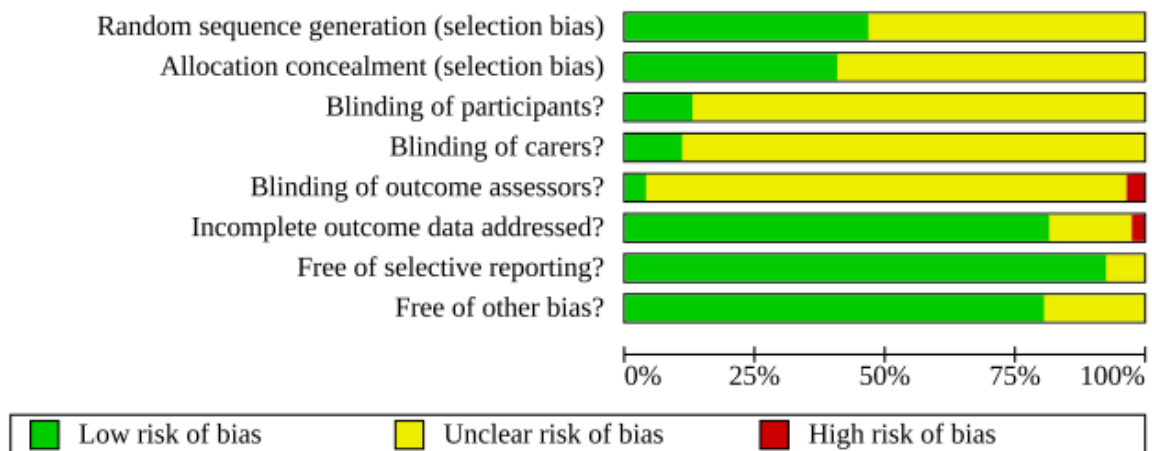
- Only 23 of the included trials restricted inclusion to patients with oral cavity and oropharyngeal cancer. In the remainder, at least 50% of included participants had either oral cavity or oropharyngeal cancer.

- Comparison 1: induction chemotherapy plus locoregional treatment (LRT) versus LRT alone;
- Comparison 2: surgery plus adjuvant treatment A versus surgery +/-adjuvant treatment B;
- Comparison 3: concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone;
- Comparison 4: chemotherapy A (+ LRT) versus chemotherapy B (+ LRT).

Qualität der Studien:

- None of the included trials were at low risk of bias

Figure 3.



Studienergebnisse:

- For induction chemotherapy, we reported the results for contemporary regimens that will be of interest to clinicians and people being treated for oral cavity and oropharyngeal cancers.

Overall, there is insufficient evidence to clearly demonstrate a survival benefit from induction chemotherapy with platinum plus 5-fluorouracil prior to radiotherapy (hazard ratio (HR) for death 0.85, 95% confidence interval (CI) 0.70 to 1.04, $P = 0.11$; 7427 participants, 5 studies; moderate-certainty evidence), prior to surgery (HR for death 1.06, 95% CI 0.71 to 1.60, $P = 0.77$; 198 participants, 1 study; low-certainty evidence) or prior to concurrent chemoradiation (CRT) with cisplatin (HR for death 0.71, 95% CI 0.37 to 1.35, $P = 0.30$; 389 participants, 2 studies; low-certainty evidence).

There is insufficient evidence to support the use of an induction chemotherapy regimen with cisplatin plus 5-fluorouracil plus docetaxel prior to CRT with cisplatin (HR for death 1.08, 95% CI 0.80 to 1.44, $P = 0.63$; 760 participants, 3 studies; low-certainty evidence).

- There is insufficient evidence to support the use of adjuvant chemotherapy over observation only following surgery (HR for death 0.95, 95% CI 0.73 to 1.22, $P = 0.67$; 353 participants, 5 studies; moderate-certainty evidence).

Among studies that compared post-surgical adjuvant CRT, as compared to post-surgical RT, adjuvant CRT showed a survival benefit (HR 0.84, 95% CI 0.72 to 0.98, $P = 0.03$; 1097 participants, 4 studies; moderate-certainty evidence).

- Primary treatment with CRT, as compared to radiotherapy alone, was associated with a reduction in the risk of death (HR for death 0.74, 95% CI 0.67 to 0.83, $P < 0.00001$; 2852 participants, 24 studies; moderate-certainty evidence).

Fazit der Autoren

This updated review of the literature indicated that induction chemotherapy with platinum plus 5-fluorouracil prior to locoregional treatment with either radiotherapy, surgery or CRT is not associated with a survival benefit. Following surgery, adjuvant concurrent chemoradiation may be associated with a significant improvement in survival, as compared to adjuvant radiation alone. However, adjuvant chemotherapy alone, as compared to observation, is unlikely to offer clinical benefit. In patients with unresectable tumours, primary definitive therapy with concurrent chemoradiation is very likely to be associated with an improvement in survival, particularly with the use of concurrent platinum-based chemotherapy regimens. However, the choice for the optimal schedule for cisplatin monotherapy remains unclear with no clearly superior choice among daily cisplatin, weekly cisplatin and threeweekly cisplatin administration schedules.

3.2 Systematische Reviews

Li Y et al., 2023 [6].

Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in head and neck squamous cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to reevaluate the efficacy and safety of cetuximab vs. cisplatin combined with radiotherapy in patients of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

Methodik

Population:

- patients diagnosed with HNSCC

Intervention:

- cetuximab-based CBRT with or without induction chemotherapy (ICT)

Komparator:

- patients in the control group treated by cisplatin-based CCRT with or without ICT

Endpunkte:

- OS, LRC, progression-free survival (PFS), and severe adverse events (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- lowed in the systematic review and meta-analysis [25]. PUBMED, Embase, and Cochrane clinical trials were systemically searched as of April 15, 2020 and updated on November 30, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- even eligible studies comprised of 2444 subjects were enrolled

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Characteristics of the included studies

Author, year	Study design	Patients' number (Cet/Cis)	Stage	HPV status	Interventions in the cetuximab group	Interventions in the cisplatin group	Follow-up
Lefebvre, 2013*	Phase II RCT	60/56	II: 11% III: 56% Iva: 33%	NR	Three cycles DCF followed by Cetuximab concurrent with radiotherapy	Three cycles DCF followed by Cisplatin concurrent with radiotherapy	36 months
Magrini, 2016**	Phase II RCT	35/35	III: 20% IVA: 66% IVB: 14%	HPV+: 26% HPV-: 17%	Cetuximab concurrent with radiotherapy	Cisplatin concurrent with radiotherapy	Cet: 19.3 months Cis: 20.6 months
Hitt, 2016	Phase III RCT	202/205	T3/T4: 81%, N2/N3: 76%	NR	Two cycles of DCF followed by Cetuximab concurrent with radiotherapy	Two cycles of DCF followed by Cisplatin concurrent with radiotherapy	36 months
Ghi, 2017	Phase II–III RCT	160/261	III: 31% IV: 67% Unknown: 1%	NR	Three cycles of DCF followed by Cetuximab concurrent with radiotherapy	Three cycles of DCF followed by Cisplatin concurrent with radiotherapy	44.8 months
Gillison, 2019	Phase III RCT	399/406	III: 7.5% IV: 92.5%	HPV positive	Cetuximab concurrent with radiotherapy	Cisplatin concurrent with radiotherapy	4.5 years
Mehanna, 2019	Phase III RCT	168/166	T1–2: 65% N2–N3: 76%	HPV positive	Cetuximab concurrent with radiotherapy	Cisplatin concurrent with radiotherapy	25.9 months
Gebre-Medhin, 2020	Phase III RCT	146/145	III: 10% IV: 90%	HPV+: 76% HPV-: 9% Missing: 1%	Cetuximab concurrent with radiotherapy	Cisplatin concurrent with radiotherapy	Cet: 39 months Cis: 38 months

RCT randomized controlled trial, Cet cetuximab, Cis cisplatin, NR not reported, HPV human papillomavirus, DCF docetaxel, cisplatin, and fluorouracil, RT radiotherapy, NOS not otherwise specified

*The long-term results of Lefebvre's study reported by Janoray et al. in 2020 were also included in the final analysis

**The long-term results of Magrini's study reported by Maddalo et al. in 2020 were also included in the final analysis

Qualität der Studien:

- A total of seven eligible studies were included, which were RCTs with high quality. In all the studies, randomization and the concealment of allocation were reported. All of the studies were open-label and non-blinded trials.

Studienergebnisse:

- The patients treated by cetuximab plus radiotherapy showed an inferior overall survival (OS) and locoregional control (LRC) compared to cisplatin plus radiotherapy.

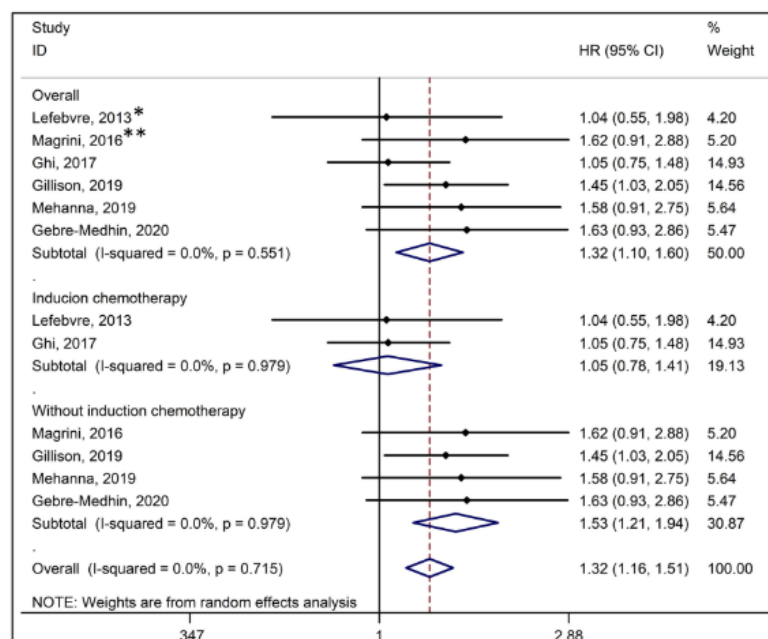


Fig. 2 Meta-analysis results of OS. *The long-term results of Lefebvre's study reported by Janoray et al. in 2020 were also included in the final analysis. **The long-term outcomes of Magrini's study reported by Maddalo et al. in 2020 were also included in the final analysis

- The tendency of progression-free survival (PFS) was in agreement with OS and LRC.
- Subgroup analysis showed that cetuximab had poorer OS relative to cisplatin in the absence of induction chemotherapy.

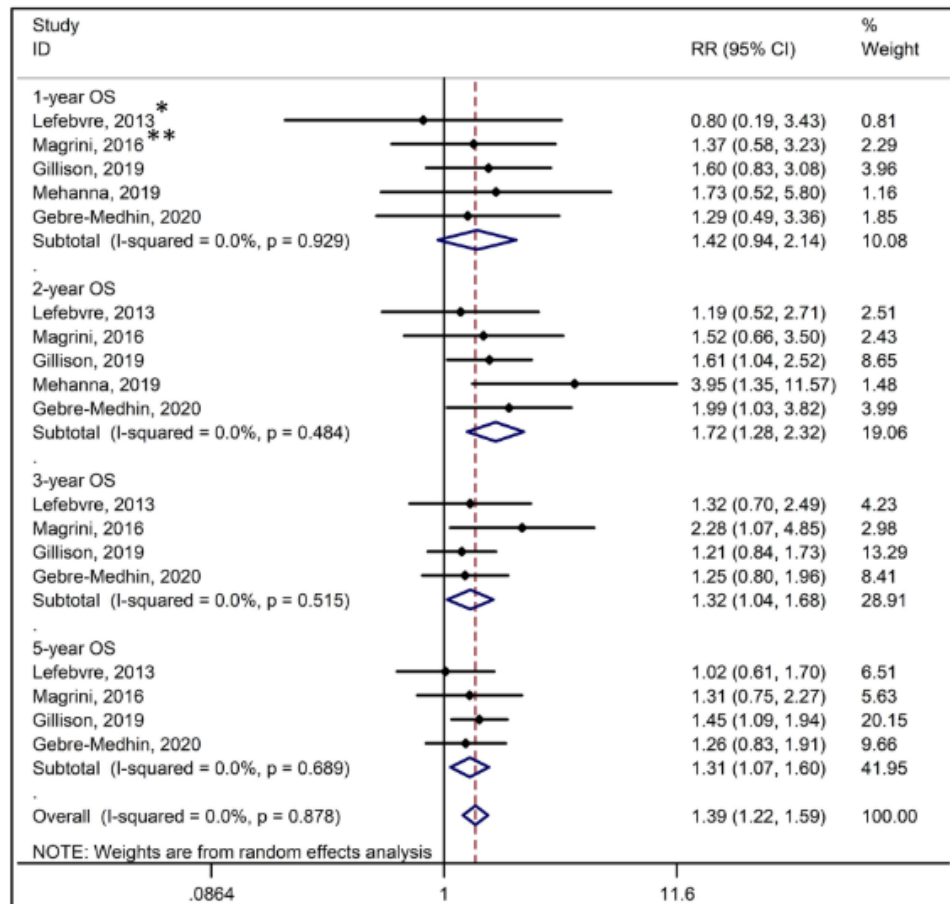


Fig. 3 Subgroup analysis of OS. *The long-term results of Lefebvre's study reported by Janoray et al. in 2020 were also included in the final analysis. **The long-term outcomes of Magrini's study reported by Maddalo et al. in 2020 were also included in the final analysis

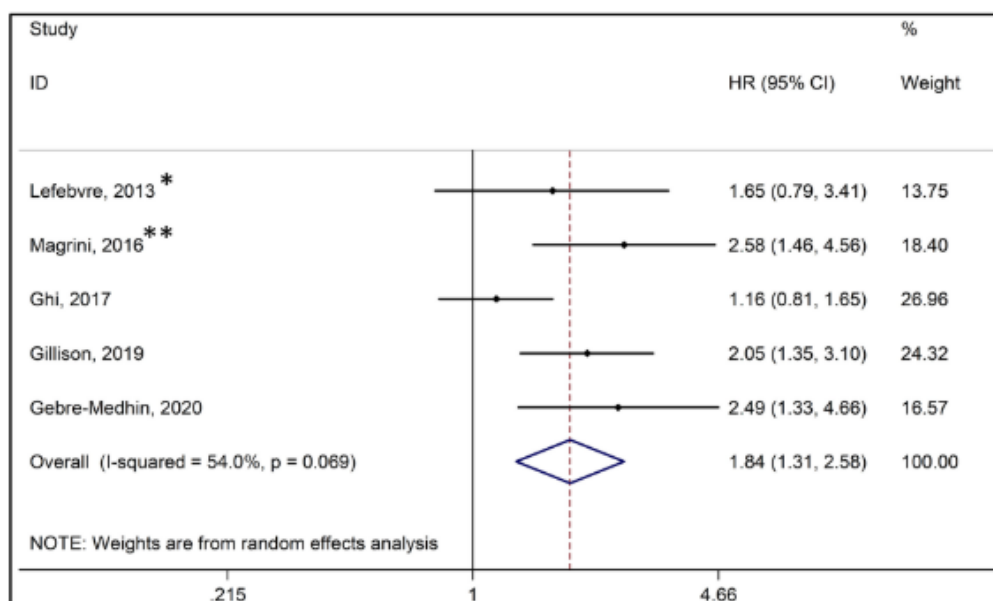


Fig. 4 Meta-analysis results of LRC. *The long-term results of Lefebvre's study reported by Janoray et al. in 2020 were also included in the final analysis. **The long-term outcomes of Magrini's study reported by Maddalo et al. in 2020 were also included in the final analysis

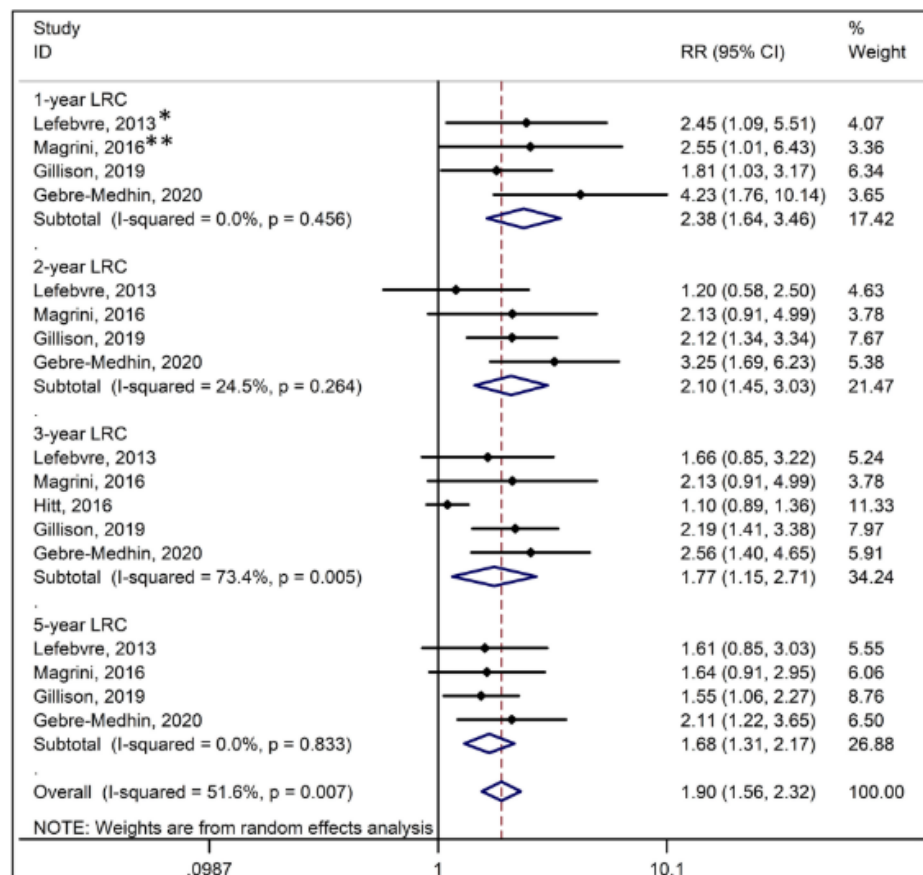


Fig. 5 Subgroup analysis of LRC. *The long-term results of Lefebvre's study reported by Janoray et al. in 2020 were also included in the final analysis. **The long-term outcomes of Magrini's study reported by Maddalo et al. in 2020 were also included in the final analysis

- The profile of severe adverse events (SAEs) varied between the two groups, no significant difference in total SAEs was shown for the two arms

Table 2 Cetuximab and cisplatin-associated SAEs

Adverse effects	Number of studies	RR (95% CI)	<i>p</i> value	Heterogeneity	
				<i>I</i> ² (%)	<i>p</i> value
Acute SAEs					
Total acute SAEs	3	0.97 (0.92, 1.02)	0.218	0.0	0.390
Mucositis	5	1.13 (1.01, 1.25)	0.027	0.0	0.606
Skin disorders	5	3.85 (2.03, 7.31)	0.000	75.6	0.003
Rash acneiform	3	24.32 (4.69, 126.01)	0.000	19.6	0.288
Infusion related reaction	2	16.36 (2.18, 122.69)	0.007	0.0	0.725
Hematologic toxicity	2	0.22 (0.03, 1.53)	0.127	37.6	0.206
Total WBC decrease	2	0.08 (0.00, 11.75)	0.323	89.5	0.002
Platelet decrease	4	0.26 (0.06, 1.09)	0.065	0.0	0.885
Hemoglobin decrease	4	0.06 (0.04, 1.59)	0.145	30.2	0.231
Gastrointestinal disorders	3	0.96 (0.89, 1.04)	0.305	0.0	0.551
Nausea	3	0.40 (0.30, 0.52)	0.000	0.0	0.804
Vomiting	3	0.39 (0.26, 0.56)	0.000	9.4	0.332
Anorexia	2	0.71 (0.54, 0.93)	0.012	0	0.741
Weight loss	3	0.82 (0.53, 1.26)	0.363	0.0	0.602
Kidney injury	4	0.07 (0.02, 0.23)	0.000	0.0	0.677
Ear and labyrinth disorders	3	0.24 (0.04, 1.51)	0.128	73.9	0.022
Late SAEs					
Total late SAEs	2	0.79 (0.62, 1.00)	0.050	0.0	0.781
Mucositis	3	0.49 (0.11, 2.17)	0.347	0.0	0.968
Dry mouth	3	0.94 (0.64, 1.40)	0.772	0.0	0.831
Skin disorders	4	0.94 (0.27, 3.31)	0.923	0.0	0.589
Ear and labyrinth disorders	3	0.33 (0.20, 0.56)	0.000	0.0	0.791

Fazit der Autoren

Cetuximab combined with radiotherapy shows significantly reduced therapeutic efficacy compared to cisplatin plus radiotherapy in HNSCC patients.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Tang, W. H. et al., 2020 [12]
- Mei, M. et al., 2020 [8]

Panda S et al., 2022 [10].

Treatment options for resectable hypopharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

This current meta-analysis is as per the guidelines for a Cochrane review and restricts itself to the available prospective randomized controlled trials comparing the efficacy of organ preservation techniques (IC, CRT and RT) and nonorgan preservation techniques (surgery) for management of resectable hypopharyngeal cancer

Methodik

Population:

- patients with resectable hypopharyngeal cancers

Intervention/Komparator:

- Comparisons involving total laryngopharyngectomy followed by adjuvant radiotherapy and/ or organ-preservation modalities like radiotherapy and chemoradiotherapy (concurrent and sequential)

Endpunkte:

- overall survival, disease-free survival, any recurrence, local recurrence, loco-regional recurrence, distal recurrence and laryngectomy-free survival, response rates following induction chemotherapy and comparison of treatment-related toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- on 21 November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's tool for assessing risk of bias / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies

Charakteristika der Population/Studien:

Table 2. Summary of treatment-related toxicity.

Study	Intervention I	Intervention II	Toxicity: Intervention I*	Toxicity: Intervention II*	Reason why quantitative analysis was not performed
Non-organ preservation versus organ preservation					
Beauvillain 1997 [20]	2-drug induction chemotherapy followed by surgery	2-drug induction chemotherapy followed by radiotherapy	24/46	23/44	Inadequately reported: only toxicities related to chemotherapy were reported
Lefebvre 2012 [21]	Immediate surgery followed by radiotherapy	2-drug induction chemotherapy followed by radiotherapy in responders and surgery in non-responders	2/94	15/100	Inadequately reported: only toxicities requiring cessation of treatment were reported
Concurrent chemoradiotherapy versus sequential chemotherapy followed by radiotherapy					
Prades 2010 [22]	Pre-treatment neck dissection followed by concurrent chemoradiotherapy	Pre-treatment neck dissection followed by 2-drug induction chemotherapy followed by radiotherapy in responders and surgery in non-responders	50/37	49/34	Inadequately reported: surgical complications were not mentioned suggesting that bias
Preoperative radiotherapy versus postoperative radiotherapy					
Vandenbrouck 1977 [23]	Preoperative radiotherapy followed by surgery	Surgery followed by post-operative radiotherapy	25/24	14/23	Rate ratio calculated and reported
Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (IC-CRT) versus induction chemotherapy followed by radiotherapy (IC-RT)					
Yi 2020 [24]	3-drug induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (surgery for primary not reaching large partial response)	3-drug induction chemotherapy followed by radiotherapy (surgery for primary not reaching large partial response)	40.78%**	5.08%**	Inadequately reported: The denominator was not reported clearly—so number of events could not be calculated

* - Number of Events/number of participants

** - p<0.001

Non-organ preservation versus organ preservation				
Beauvillain 1997 [20]	Oropharyngeal fiberoptic evaluation under general anesthesia between day 35 and 45 of induction chemotherapy	Not reported	Intervention I: Complete response: 3 (tumor), 7 (node); partial response: - 28 (tumor), 11 (node); stabilisation: 15 (tumor), 15 (node); progression: 0 Intervention II: Complete response: 10 (tumor), 6 (node); partial response: 25 (tumor), 16 (node); stable: 8 (tumor), 7 (node); progression:1 (tumor), 1 (node)	Not reported
Lefebvre 2012 [21]	Endoscopy before every cycle of induction chemotherapy and 2 weeks after the previous cycle. CT scan was recommended but not mandatory.	Complete response: complete resolution of the primary tumor with return of laryngeal mobility Partial response: decrease in primary tumor area greater than or equal to 50% Progression: increase greater than 25%	Reported only for 97 participants in the organ preservation group Complete response: 52; partial response: 31; stable: 13; progression: 1	Organ preservation group: 28% at 3 years, 15% at 5 years, and 8.7% at 10 years Non-organ preservation group: not applicable
Concurrent chemoradiotherapy versus sequential chemotherapy followed by radiotherapy				
Prades 2010 [22]	Endoscopic evaluation and CT imaging at 3 weeks after completion of induction chemotherapy	Not reported	Concurrent chemoradiotherapy- 92%, Sequential chemotherapy followed by radiotherapy-67.65% at 2 years	
Preoperative radiotherapy versus postoperative radiotherapy				
Vandenbrouck 1977 [23]	Not reported	Not reported		
Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (IC-CRT) versus induction chemotherapy followed by radiotherapy (IC-RT)				
Yi 2020 [24]	Not reported	Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy:86.3% Induction chemotherapy followed by radiotherapy:85.4% at 3 years		

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Beauvillain 1997	?	?	+	+	+	+	?
Lefebvre 2012	+	+	+	+	+	+	+
Prades 2010	?	?	+	+	+	+	?
Vandenbrouck 1977	?	?	+	+	+	+	?
Yi 2020	?	?	+	+	+	+	+

Fig 2. Figure demonstrating risk of bias (ROB).

Studienergebnisse:

- Concurrent chemoradiotherapy versus sequential chemotherapy followed by radiotherapy
 - Only one trial was identified comparing these two interventions (71 patients; Concurrent chemoradiotherapy versus Sequential chemoradiotherapy. The primary outcomes available were overall survival, disease-free survival, loco-regional recurrence, and laryngectomy-free survival. No statistically significant difference was noted between the two treatment groups for the HR for overall mortality at maximum follow-up (HR 1.12, 95% CI 0.80, 1.56), disease-free survival (HR 0.97, 95% CI 0.74, 1.28), and loco-regional recurrence (HR 0.26, 95% CI 0.06, 1.18). Losing laryngeal functions was lower in concurrent chemoradiotherapy compared to sequential chemoradiotherapy (HR 0.28, 95% CI 0.13, 0.57).
- Preoperative radiotherapy versus postoperative radiotherapy
 - The RCT by Vanderbrouck et al. was the only trial comparing these two interventions. This study involved 47 patients (preoperative radiotherapy: 24, postoperative radiotherapy: 23) with a mean follow-up of 5 years. The overall mortality was higher in patients receiving pre-operative radiotherapy compared to post-operative radiotherapy (HR 2.44, 95% CI 1.18, 5.03). There was no evidence of differences in treatment-related toxicity between the preoperative radiotherapy versus

postoperative radiotherapy (HR 1.72, 95% CI 0.97, 3.03). The pattern of recurrence could not be assessed as this data was not available.

- Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (IC-CRT) versus induction chemotherapy followed by radiotherapy (IC-RT)
 - We identified one trial by Yi et al. comparing these two interventions involving 113 patients (IC-CRT: 53, IC-RT: 60) with a mean follow-up of 3.4 years. The primary outcomes available from this trial were overall survival, disease-free survival, and laryngectomy-free survival (LFS). There was no statistically significant differences in overall survival, laryngectomy-free survival and disease-free survival between the two treatment arms (overall survival: HR 0.98, 95% CI 0.72, 1.34; disease-free survival: HR 1.25, 95% CI 0.95, 1.64; LFS: HR 0.93, 95% CI 0.48, 1.82).
- Response-rates following neoadjuvant treatment
 - Descriptive analysis was performed for this outcome as none of the studies provided outcomes in the format that allowed quantitative analysis. (...) Following 2-drug (cisplatin and 5-fluorouracil) neoadjuvant chemotherapy, Lefebvre et al. demonstrated 53.6% complete response rate. However, Beauvillain et al. revealed a 14.4% complete response rate following induction chemotherapy.

Fazit der Autoren

Of the various treatment combinations for resectable hypopharyngeal cancer compared, this study demonstrated a difference in survival only for the comparison between preoperative radiotherapy and postoperative radiotherapy (postoperative radiotherapy results in better outcome). Concurrent chemoradiotherapy was found to provide a better chance of preservation of the larynx compared to sequential chemoradiotherapy. The result of this meta-analysis indicates a lacuna in the currently available literature in terms of the best treatment modality for hypopharyngeal cancers. There is an imminent need to embark on an adequately powered trial with surgical and non-surgical arms.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2024 [4,5].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms; S3 Leitlinie, Langversion.

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie wird auf Empfehlung des Lenkungsausschusses des Leitlinienprogramms Onkologie vom 01.11.2017 als gemeinsame Leitlinie für das Oro- und Hypopharynxkarzinom erstellt und schließt damit die Lücke zwischen den bereits existierenden S3-Leitlinien zum Plattenepithelkarzinom des Larynx und der Mundhöhle.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via OVID), Cochrane (CDSR), Epistemonikos, Web of Science (Core Collection). Die Suchen wurden im Januar 2022 für PICO 1, im Februar 2022 für PICO 2, im April 2022 für PICO 3 & 4 und im Mai 2022 für PICO 5 ausgeführt.

LoE/GoR

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung

Symbol	Qualitätslevel	Interpretation
⊕⊕⊕⊕	Hoch	Der wahre Effekt liegt in der Nähe des geschätzten Effekts.
⊕⊕⊕○	Moderat	Der wahre Effekt liegt wahrscheinlich in der Nähe des geschätzten Effekts, aber es besteht auch die Möglichkeit, dass er wesentlich anders ist.
⊕⊕○○	Gering	Der wahre Effekt kann sich erheblich von dem geschätzten Effekt unterscheiden.
⊕○○○	Sehr gering	Es ist wahrscheinlich, dass der wahre Effekt erheblich von dem geschätzten Effekt abweicht.

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 6: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

8.2 Oropharynx-Karzinome in den UICC Stadien III p16positiv:T1N3 - T4; Stadium III und IV-A, -B p16-neg.: T3-TxN3, M0)

8.29	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	Es gibt Hinweise, dass Patienten mit HPV/p16-positiven Oropharynxkarzinomen im Stadium III (UICC 8. Ausgabe) nach einer primär chirurgischen Therapie, gefolgt von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie, im Vergleich zu einer primären Radiochemotherapie ein besseres Gesamtüberleben und rückfallfreies Überleben aufweisen.	
	[235], [364]	
	Starker Konsens	

8.30	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit HPV/p16-positiven im Stadium III oder -negativen Stadium III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) sollten mit einer primär chirurgischen Therapie gefolgt von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie therapiert werden, sofern ein gutes funktionelles Ergebnis und eine R0 Resektion wahrscheinlich erreichbar sind. Ansonsten sollen diese Patienten eine primäre Radiochemotherapie erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[245], [365]	
	Starker Konsens	

8.31	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen, die nicht mit einer Operation behandelt werden, soll, besonders in der Altersgruppe bis 70 Jahren, eine primäre Radiochemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen werden.	
Level of Evidence 1a	[2], [366], [367] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.13)	
	Starker Konsens	

8.2.1 Operative Therapie

Die operative Therapie wurde ausführlicher in Kapitel 8.1.1 dargestellt. Mit besonderem Fokus auf die fortgeschrittenen Oropharynxkarzinome (p16- pos. Stadium III, p16-neg. Stadium III und IVa) fehlen gänzlich randomisierte Studien, die eine primär operative Therapie mit einer Radiochemotherapie direkt vergleichen. Insofern helfen für die Einordnung Registerstudien, wenngleich von einem geringeren Evidenzgrad ausgegangen werden muss. Cheraghlou et al. ([235]; Evidenztabelle PICO 2, registerbasierte Studien) führten eine Registerstudie mit 4443 Patienten mit HPVpositivem Oropharynxkarzinom aller Tumorstadien auf Basis der National Cancer Data Base (NCDB, Daten aus 2009-2013), klassifiziert nach der aktuellen 8th TNM-Edition, durch. Einschränkend muss angemerkt werde, dass in dieser Studie keine Daten zum Raucherstatus und zur Anwendung gekommene jeweiligen chirurgischen Verfahren berücksichtigt wurden, aber der stadienabhängige Modalitätsvergleich mit am besten herausgearbeitet wurde. Bei Patienten im Stadium III (n=450) der Erkrankung war die "Triple-Modality"-Therapie Behandlung mit alleiniger definitiver Radiochemotherapie mit einem signifikant verbesserten Überleben (HR 0,52; P = 0,024) verbunden. Das 3-JahresGesamtüberleben der Stadium III-Patienten nach Radiochemotherapie betrug 71,9% und nach Chirurgie + adjuvanter Radiochemotherapie 84,9%. Ähnliche Ergebnisse zugunsten des trimodalen Vorgehens wurden auch für das fortgeschrittene p16negative Oropharynxkarzinom beobachtet (retrospektive Kohorte mit 131 Patienten; [246]).

Amani et al führten ebenfalls aus der NCDB (2009 – 2011) eine Registerstudie mit 3952 Patienten (2454 p16-pos.) und etwas weniger aussagekräftigeren Fokus durch ([368]). Der T3-T4-Anteil wurde mit 20,8% und als Referenzgruppe wurde die alleinige chirurgische Therapie (selten relevant) angegeben. Sämtliche bi- und trimodalen Ansätze waren besser als die alleinige Chirurgie, die lediglich mit alleiniger Strahlentherapie vergleichbar war. Schlussgefolgert wurde, dass bimodale Therapien vorteilhaft bei HPV-positivem Oropharynxkarzinom erschienen. Bei HPV-negativen Patienten war eine postoperative Chemotherapie mit Bestrahlung mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens verbunden, während bei HPV-positiven Patienten kein signifikanter Vorteil beobachtet werden konnte ([368]; Fazit PICO 3-Auswertung). Kamran et al., 2018 ([364] Evidenztabelle PICO-3) kommen in einer Registerstudie (NCDB 2004-2013; 22.676 Patienten; Subset 6872 mit HPV-Status; 73,3% HPVpos.; 31,7% T3-T4) einer Propensity-gemachten Kohorten für HPVpos. Patienten zu dem Schluss, dass Patienten, die primär chirurgisch behandelt werde, ein besseres 3-JahresÜberleben, besonders in der Subgruppe der (HPV)-negative Patienten (p=0,06), als nach primärer Radiochemotherapie haben. Bei HPVpos. Status war dieser Unterschied nicht signifikant (p=0,38). Zu einem ähnlichen Schluss kamen weitere, in der PICO-3 Tabelle dargestellte Registerstudien ([369], [238], [370], [239]).

Zusammengefasst sprechen sich die Mehrzahl der Autoren auf Basis der Registerstudien bei Stadium III und IVa, p16neg. Oropharynxkarzinomen für die primäre Chirurgie, gefolgt von adjuvanter Radio-, bzw. Radiochemotherapie als Therapie der ersten Wahl aus. Für die p16pos. Patienten ergeben die Registerstudien kein einheitliches Bild, obgleich die größte Registerstudie an 450 HPVpositiven Stad.III Patienten [235] eine signifikante Überlegenheit der primären Chirurgie + adjuvanter Radiochemotherapie ausweist. Da alle Registerstudien nicht nach Rauchstatus adjustiert haben, sollte die aktuelle Datenlage mit der gebotenen Zurückhaltung bewertet werden. Aktuell In der Gesamtbetrachtung ist das primär chirurgische Vorgehen in der angesprochenen Patientengruppe zu favorisieren, soweit eine R0 Resektion möglich und ein sinnvolles funktionelles Ergebnis zu erwarten ist. Die Hinweise zu den jeweiligen chirurgischen Techniken wurden bereits in Kap. 8.1.1 gegeben.

Referenzen:

235. Cheraghlou S, Yu P, Otremba M, Park H, Bhatia A, Zogg C, et al. Treatment deintensification in human papillomavirus-positive oropharynx cancer: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2018;124(4):717-726. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243245/>
238. Kelly J, Park H, An Y, Yarbrough W, Contessa J, Decker R, et al. Upfront surgery versus definitive chemoradiotherapy in patients with human Papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell cancer. *Oral Oncol*. 2018;79:64-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29598952/>
239. Patel E, Zhu A, Oliver J, Cornwell M, Jacobson A, Hu K, et al. Treatment of Early Stage Tonsil Cancer in the Age of Human Papillomavirus-Associated Malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;165(1):104-112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290171/>
246. Zenga J, Wilson M, Adkins D, Gay H, Haughey B, Kallogjeri D, et al. Treatment Outcomes for T4 Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(12):1118-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25902372/>
364. Kamran S, Qureshi M, Jalisi S, Salama A, Grillone G, Truong M. Primary surgery versus primary radiation-based treatment for locally advanced oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2018;128(6):1353-1364. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988426/>
368. Amini A, Jasem J, Jones B, Robin T, McDermott J, Bhatia S, et al. Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base. *Oral Oncol*. 2016;56:1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27086480/>
369. Ko H, Chen S, Wieland A, Yu M, Baschnagel A, Hartig G, et al. Clinical outcomes for patients presenting with N3 head and neck squamous cell carcinoma: Analysis of the National Cancer Database. *Head Neck*. 2017;39(11):2159-2170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737019/>
370. Mahmoud O, Sung K, Civantos F, Thomas G, Samuels M. Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma in the era of human papillomavirus. *Head Neck*. 2018;40(4):710-721. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29244238/>

8.1.1 Operative Therapie

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Im Falle eines primär chirurgischen Vorgehens sollte ein transorales Verfahren der Primärtumorsektion (transorale Lasermikrochirurgie, TLM; transorale Roboterchirurgie, TORS) bei T1 und T2-Tumoren des Oropharynx, HPV/p16 positiv und negativ , einem Verfahren mit transzervikalem Zugang vorgezogen werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[240] , [219] , [241] , [242] , [243] , [244]	
	Starker Konsens	

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Im Falle einer gewählten transoralen Operationstechnik (TLM, TORS) bei lateral gelegenem Tumor mit erhöhtem Nachblutungsrisiko, die mit einer Neck dissektion kombiniert wird, sollte in Erwägung gezogen werden, die zuführenden arteriellen Gefäße der Tumorseite transzervikal zu klippen/unterbinden, um das intra- und postoperative Blutungsrisiko zu senken.	
	Starker Konsens	

8.2.2 Strahlentherapie

8.32	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Eine Deeskalation der Gesamtdosis der Strahlentherapie sollte bei primärer und adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie beim HPV/p16- positiven Oropharynxkarzinomen innerhalb von klinischen Studien erfolgen.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖	[371] , [299]	
	Starker Konsens	

8.2.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

8.33	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Die primär konservative Therapie bei Patienten mit HPV/p16- positiven Stadium III und -negativen Stadium III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe), soll als Radiochemotherapie erfolgen.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[234] , [235] , [330] ⊕⊕⊕⊖: In der Subgruppe HPV/p16 negativ ⊕⊕⊕⊖: In der Subgruppe HPV/p16 positiv	
	Starker Konsens	

8.34	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit HPV/p16- positivem Stadium III und -negativem Stadium III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) sind die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben nach primärer Radiochemotherapie statistisch signifikant besser als nach alleiniger Radiotherapie.	
Level of Evidence 1a ⊕⊕⊕⊖	[2] , [235] , [366] , [367] , [372] , [373] 1a: In der Subgruppe p16 negativ (S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.9)) ⊕⊕⊕⊖: In der Subgruppe HPV/p16 positiv	
	Starker Konsens	

8.35	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Beim HPV/p16- positiven Oropharynxkarzinom soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[303] , [301] , [302] ⊕⊕⊕⊕: In der Subgruppe HPV/p16 positiv	
	Starker Konsens	

8.36	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Beim HPV/p16- negativen Oropharynxkarzinom soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.	
	Starker Konsens	

8.37	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten, die z. B. aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht Cisplatin erhalten können, können als simultane Systemtherapie Carboplatin + 5-FU, Mitomycin C + 5-FU, ein Taxan oder Cetuximab (HPV/p16+) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	
8.38	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Bei HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen, die keine Kontraindikation gegen eine Cisplatin-basierte Chemotherapie haben, soll Cetuximab wegen erwiesener Unterlegenheit in Bezug auf das Überleben nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊖⊖⊖	[302] , [301] , [303] , [328] , [374] ⊕⊕⊕⊕: In der Subgruppe HPV/p16 positiv ⊕⊖⊖⊖: In der Subgruppe HPV/p16 negativ	
	Starker Konsens	
8.39	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen in den Stadien I-III (UICC 8. Ausgabe) sollte die Strahlentherapie mit 5x2 Gy pro Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 70 Gy im Bereich der befallenen Lymphknoten und des Primärtumors erfolgen oder ein anderes etabliertes Schema mit biologischer äquivalenter Gesamtdosis zur Anwendung kommen.	
	Starker Konsens	
8.40	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen sollte die Bestrahlung nicht-befallener Lymphknotenlevel mit 45- 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy – 2 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten [295] .	
	Starker Konsens	

8.41	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	In den elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenlevel sollte bei HPV/p16- negativen Oropharynxkarzinomen die Dosis je nach Risiko zwischen 50 Gy und 60 Gy mit Einzeldosen von 1,5-bis 2,0 Gy erfolgen.	
	Starker Konsens	
8.42	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die primäre Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen in den Stadien III (HPV/p16 positiv) bzw. III-IVb (HPV/p16 negativ) soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des nicht befallenen Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.	
	Starker Konsens	

8.2.4 Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

8.43	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung innerhalb eines Zeitraums von 6 Wochen nach der Operation begonnen werden.	
	Starker Konsens	

8.44	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Bei primär chirurgisch behandelten Patienten mit HPV/p16- positiven Stadien III und -negativen Stadien III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) soll eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie erfolgen.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[340] , [368]	
	Starker Konsens	

8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Eine adjuvante Radiochemotherapie nach primär chirurgischer Therapie von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen im Stadium III, bzw. III-IVb sollte erfolgen, wenn die Resektion <5mm im Gesunden erfolgt ist oder ein extrakapsuläres Tumorwachstum an einem oder mehreren Lymphknoten histologisch nachgewiesen wurde.	
Level of Evidence 1b ⊕⊕⊕⊕	[353] , [352] , [351] , [347] , [375] , [348] , [2] , [349] 1b: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.39) ⊕⊕⊕⊕: In Subgruppe HPV/p16 positiv	
	Starker Konsens	

8.46	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Eine adjuvante Bestrahlung nicht befallener Lymphknotenlevel bei HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen sollte mit 45- 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy – 1,8 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten.	
	Starker Konsens	

8.47	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die adjuvante Bestrahlung von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.	
	Starker Konsens	

8.48	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Sofern eine adjuvante Radiochemotherapie bei einem HPV/p16-positiven oder -negativen Oropharynxkarzinom indiziert ist, sollte eine Cisplatin-basierte Chemotherapie simultan zur Radiotherapie appliziert werden. Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion Cisplatin nicht erhalten können, können als simultane Systemtherapie Mitomycin C + 5-FU, Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Der Stellenwert einer zusätzliche simultan zur Strahlentherapie verabreichten cisplatinhaltigen Chemotherapie wurde in 3 größeren randomisierten Studien untersucht, wobei neben Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oro- und Hypopharynx, Larynx und der Mundhöhle eingeschlossen wurden [347], [348], [349]. Der HPV/p16 Status wurde in diesen Studien nicht bestimmt. Es kann aber auch in diesen Kollektiven aus den o.g. Gründen davon ausgegangen werden, dass die überwiegende Anzahl der Oropharynxkarzinome in diesen Studie HPV/p16- waren. Die Ergebnisse der Studien zeigten übereinstimmend, dass Patienten mit Nachweis einer ECE an den befallenen Lymphknoten oder einer R1 Resektion (in diesen Studien definiert mit Resektion <5mm im Gesunden) einen Überlebensvorteil von einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Radiotherapie hatten. In einer Analyse basierend auf dem NCDB-Register [350] wurde die Ergebnisse eine adjuvanten Radiochemotherapie mit denen eine adjuvanten alleinigen Radiotherapie bei 1127 Patienten mit HPV/p16+ und 424 Patienten mit HPV/p16- Oropharynxkarzinomen, die intermediäre Risikofaktoren für ein Rezidiv aufwiesen, (mindestens einer der folgenden Faktoren: pT3-T4, ≥ 2 tumorbefallene Lymphknoten, befallene Lymphknoten in Level IV oder V, Lymphgefäßinvasion) ausgewertet. In den „Propensity Score Matched“ Kohorten der HPV/p16+ und HPV/p16 Tumoren konnte für die zusätzliche platinhaltige Chemotherapie kein Nutzen in Bezug auf das Überleben gezeigt werden. Andere Endpunkte wurden nicht untersucht. Damit ist beim Vorliegen dieser Radiotherapie zu bevorzugen. intermediären Risikofaktoren eine alleinige adjuvante

Obwohl der Lymphknotenbefall mit ECE bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen nicht in der N-Klassifikation und in der Stadieneinteilung berücksichtigt wird, zeigen die Ergebnisse aus verschiedenen Registerstudien, dass der Nachweis von ECE an den Lymphknoten bei Oropharynxkarzinomen unabhängig vom HPV/p16 Status mit einer signifikant erhöhten Rezidivrate und einem schlechteren Überleben verbunden ist ([351], [352], [353], [354]). Wenn bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie appliziert wurde, ist die Rückfallrate beim Vorhandensein von ECE aber nur noch minimal erhöht und nur noch größeren Kollektiven nachweisbar. Die verfügbaren Daten aus den Registerstudien zeigen dabei übereinstimmend keinen Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Radiotherapie [351], [352], [353]. Ergebnisse von randomisierten Studien liegen dazu nicht vor. Daten zum Rückfallmuster nach adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen weisen darauf hin, dass die schlechtere Prognose bei Patienten mit ECE an den Lymphknoten fast ausschließlich durch eine höhere Fernmetastasierungsrate bedingt ist [355]. Scheinbar reicht die Intensität der simultan zur Radiotherapie applizierten platinhaltigen Chemotherapie nicht aus, um die Fernmetastasierung zu reduzieren. Die vorhandenen Registerdaten weisen also darauf hin, dass auch bei Lymphknotenbefall mit Nachweis von ECE bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen eine alleinige adjuvante Strahlentherapie ausreichen könnte und möglicherweise auf die zusätzliche Chemotherapie verzichtet werden kann.

Im Gegensatz dazu zeigen die verfügbaren Registerdaten einen klaren Vorteil für eine simultan zur adjuvanten Strahlentherapie applizierte platinhaltige Chemotherapie bei HPV/p16- Oropharynxkarzinomen bei Nachweis einer ECE an den Lymphknoten ([351], [352], [353]). Weniger gut dokumentiert ist der Einfluss von positiven (<1 mm) oder knappen Resektionsrändern (<5 mm) auf die Rückfallrate und das Überleben bei Oropharynxkarzinomen in Abhängigkeit vom HPV/p16 Status. In den dazu verfügbaren Daten aus Registerstudien zeigt sich bei HPV/p16- Oropharynxkarzinomen ein größerer negativer Einfluss auf die Rückfallrate und das Überleben als bei HPV/p16+ Tumoren [354]. Unabhängig vom HPV/p16 Status unterscheiden sich die Rückfallraten im Falle von

positiven ($<1\text{mm}$) im Vergleich zu knappen ($<5\text{ mm}$) Resektionsrändern nicht signifikant, auch wenn ein Trend zugunsten der größeren Resektionsränder zu erkennen ist [356], [270]. Erst bei tumorfreien Resektionsrändern von $\geq 5\text{ mm}$ werden die Unterschiede größer und zum Teil statistisch signifikant, sofern größere Kollektive untersucht wurden [356], [342]. Unabhängig davon, ob keine adjuvante Therapie erfolgt ist oder eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie, sind die Therapieergebnisse bei den HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen in Bezug auf die Rückfallrate und das Überleben signifikant besser ([356], [354]). In einem großen Kollektiv der NCDB [357] war bei Patienten mit HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen mit nachgewiesenen positiven Resektionsrand ebenso wie beim Nachweis von ECE an den befallenen Lymphknoten oder wenn beide Risikofaktoren vorlagen, das Überleben nicht unterschiedlich, ob die Patienten eine adjuvante alleinige Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie erhalten hatten. Ergebnisse von randomisierten Studien liegen nicht vor. Zusammenfassend ist damit der Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen adjuvanten Strahlentherapie bei positiven oder knappen Resektionsrand bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen im Gegensatz zu HPV/p16- Oropharynxkarzinomen nicht gesichert anzusehen. Allerdings waren in den zuvor beschriebenen Kollektiven Patienten mit HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung (pT3-4 oder pN2-3), die zusätzlich noch ECE an den befallenen Lymphknoten oder nur knapp im Gesunden reseziert wurden, deutlich unterrepräsentiert, so dass in diesen Fällen ein relevanter Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie keinesfalls ausgeschlossen werden kann. Wird die Indikation für eine postoperative Radiochemotherapie gestellt, eine Verbesserung des Überlebens gezeigt postoperativen Strahlentherapie [348], ist zu beachten, dass nur für Cisplatin oder Cisplatin + 5-FU Ergebnisse von randomisierten Studien vorliegen, die von 3 Wochen mit wöchentlich 40 mg/m^2 Cisplatin simultan zur verglichen [358]. Dabei konnte die signifikante Reduktion der Rückfallrate bzw. eine haben ([347], [349]. In einer randomisierten japanischen Studie ($n=261$) wurden $3 \times 100\text{ mg/m}^2$ Cisplatin im Abstand NichtUnterlegenheit der wöchentlichen Gabe von Cisplatin gezeigt werden. Der Anteil von Patienten mit Oropharynxkarzinomen (11%) war allerdings klein.

Für Patienten, die z.B. wegen einer eingeschränkten Nierenfunktion kein Cisplatin erhalten können, gibt es für die postoperative Radiochemotherapie nur wenige Daten. Für Mitomycin C liegen Daten von zwei randomisierten Studien vor, die nur einen Trend in Richtung eines Überlebensvorteil gezeigt haben [318], [359]. Die wöchentliche Gabe von Docetaxel simultan zur Strahlentherapie wurde in einer randomisierten Studie mit der alleinigen Strahlentherapie verglichen [312]. In einer kleinen Subgruppe dieser Studie erfolgte die Therapie auch in der postoperativen Situation. Dabei zeigte sich 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 allerdings plausibel, im Analogschluss aus der Wirksamkeit dieser Kombinationen bei der primären Radiochemotherapie (siehe 8.3.1), diese Kombinationen auch in der postoperativen Situation einzusetzen. Für den Einsatz von Cetuximab in der postoperativen Situation gibt es keine Daten, die einen Nutzen nahelegen.

Für Patienten mit mittleren Rückfallrisiko (Kein ECE und Resektion $\geq 5\text{ mm}$ im Gesunden) wurden bei der ganz überwiegenden Anzahl der Patienten in den klinischen Studien und den Registerdaten 60 Gy ($5 \times 2\text{ Gy}$ pro Woche) in der Region des ehemaligen Primärtumors und der befallenen Lymphknoten unabhängig von HPV/p16 Status appliziert. In den angrenzenden nicht befallenen Lymphknotenregionen wurden elektiv $45\text{--}50\text{ Gy}$ mit $5 \times 1,8\text{--}2,0\text{ Gy}$ pro Woche verabreicht. Für die Auswahl der elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenlevel gibt es einen internationale Konsensus, der als Standardvorgabe gewertet werden kann [295]. Bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen wurden in kleineren

Phase II Studien auch niedrigere Dosen von 50 Gy in konventioneller Fraktionierung [300] oder nur 30 Gy mit 2x1,5 Gy pro Tag untersucht [360], sofern eine R0 Resektion und kein ECE an den Lymphknoten vorlag. In der erstgenannten Phase II Studie [360] wurden 208 Patienten zwischen 60 Gy und 50 Gy randomisiert. Das PFS nach 3 Jahren lag bei 50 Gy ebenso wie bei 60 Gy bei 90%. Auch in der einarmigen Studie mit nur 30 Gy lag das PFS auch bei knapp 90%. Die Fallzahlen in den genannten Studien ist aber noch als zu klein anzusehen, um eine Dosisreduktion generell empfehlen zu können. Bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko (ECE oder Resektion <5 mm im Gesunden bzw. R1) wurden in der Studie von Moore et al. 2020 [360] 36 Gy mit 2x täglich 1,8 Gy in Kombination mit Docetaxel bei 22 Patienten appliziert, ohne dass eine auffällig erhöhte Rückfallrate berichtet wurde. In der Studie von Ferris et al. [300] wurden dagegen bei hohem Rückfallrisiko 66 Gy in konventioneller Fraktionierung in Kombination mit simultanen Cisplatin gegeben. Eine Deeskalation der Strahlendosis unter die empfohlene Dosis von 66 Gy (5x2 Gy pro Woche) bleibt unabhängig vom HPV/p16 Status der empfohlene Standard in der Hochrisikosituation. Für die elektive adjuvante Bestrahlung benachbarter, nicht befallenen Lymphknotenstationen werden auch in der Hochrisikosituation 45-50 Gy (5x1,8-2,0 Gy pro Woche) angeraten. IMRT-Techniken sind auch bei der postoperativen Strahlentherapie als Standard einzustufen.

Referenzen:

270. Holcomb A, Herberg M, Strohl M, Ochoa E, Feng A, Abt N, et al. Impact of surgical margins on local control in patients undergoing single-modality transoral robotic surgery for HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021;43(8):2434-2444. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856083/>
295. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W, Giralt J, Grau C, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol*. 2019;134:1-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005201/>
300. Ferris R, Flamand Y, Weinstein G, Li S, Quon H, Mehra R, et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J Clin Oncol*. 2022;40(2):138-149. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34699271/>
312. Patil V, Noronha V, Menon N, Singh A, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. 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;:JCO2200980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706347/>
347. Cooper J, Zhang Q, Pajak T, Forastiere A, Jacobs J, Saxman S, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1198-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749632/>
348. Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J, Greiner R, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128894/>
349. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24:5507-5507. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.5507
350. Goel A, Sangar S, Mukdad L, Heaton C, Ryan W, Wang M, et al. Patterns of care and survival impact of adjuvant chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with intermediate-risk features. *Head Neck*. 2019;41(9):3177-3186. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107584/>
351. An Y, Park H, Kelly J, Stahl J, Yarbrough W, Burtress B, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2017;123(14):2762-2772. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323338/>
352. Day A, Yang A, Tanamal P, Blackwell J, Wang E, Sumer B, et al. Extracapsular extension, pathologic node status, and adjuvant treatment in primary surgery patients with human papillomavirus-mediated oropharyngeal cancer: National hospital-based retrospective cohort analysis. *Head Neck*. 2021;43(11):3345-3363. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331477/>

353. Ajmani G, Nocon C, Wang C, Bhayani M. Assessment of adjuvant therapy in resected head and neck cancer with high-risk features. *Oral Oncol.* 2017;74:15-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103745/>
354. Iyer N, Dogan S, Palmer F, Rahmati R, Nixon I, Lee N, et al. Detailed Analysis of Clinicopathologic Factors Demonstrate Distinct Difference in Outcome and Prognostic Factors Between Surgically Treated HPV-Positive and Negative Oropharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4411-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25801358/>
355. Shevach J, Bossert A, Bakst R, Liu J, Misiukiewicz K, Beyda J, et al. Extracapsular extension is associated with worse distant control and progression-free survival in patients with lymph node-positive human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2017;74:5661. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103752/>
356. Sunkara P, Graff J, Cramer J. Association of Surgical Margin Distance With Survival in Patients With Resected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36821132/>
357. Fenlon J, Hutten R, Weil C, Lloyd S, Cannon D, Kerrigan K, et al. Comparing adjuvant radiation to adjuvant chemoradiation in postsurgical p16+ oropharyngeal carcinoma patients with extranodal extension or positive margins. *Head Neck.* 2022;44(3):606-614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34931386/>
358. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, Kodaira T, Fujii H, Yamazaki T, et al. Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):1980-1990. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35230884/>
359. Haffty B, Son Y, Sasaki C, Papac R, Fischer D, Rockwell S, et al. 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;27(2):241-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7691784/>
360. Moore E, Van Abel K, Routman D, Lohse C, Price K, Neben-Wittich M, et al. Human papillomavirus oropharynx carcinoma: Aggressive de-escalation of adjuvant therapy. *Head Neck.* 2021;43(1):229-237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969095/>

8.2.5. Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie

8.49	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Eine neoadjuvante Chemotherapie vor geplanter definitiver Radio- oder Radiochemotherapie soll bei HPV/p16- negativen Oropharynxkarzinomen nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	[376] , [377] , [378] , [1] 1++: S3 Leitlinienadaptierung - Mundhöhlenkarzinom, Version 3.0 2021(8.29)	
	Starker Konsens	

8.50	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Eine neoadjuvante oder adjuvante systemische Therapie sollte bei primärer operativer Therapie, bzw. definitiver Radio- oder Radiochemotherapie beim HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen nur innerhalb von klinischen Studien erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.5. Hypopharynx-Karzinome in den UICC Stadien III und IV

8.5.1 Operative Therapie

8.67	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Eine Tracheotomie, die vor einer Laryngektomie durchgeführt wird, wirkt sich negativ auf die Prognose aus, weil häufiger Stomarezidive auftreten können.	
	Starker Konsens	

8.68	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Vor einer geplanten totalen Laryngopharyngektomie sollte auf eine Tracheotomie verzichtet werden. Im Falle einer Dyspnoe kann im Rahmen der Erstdiagnostik ein transorales Tumordebülking zur Vermeidung einer Tracheotomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund: Manche T3 Hypopharynxkarzinome sind prinzipiell auch über transorale Verfahren, vorzugsweise durch TLM sicher zu resektieren. Hierzu verweisen wir auf Kap. 8.4.1. Die überwiegende Mehrheit der Stadium III und IV Hypopharynxkarzinome wird im Falle eines chirurgischen Vorgehens offenen transzervikalen Techniken vorbehalten sein (...)

8.61	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	Die Therapieergebnisse bei Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx unterscheiden sich in den Stadien cT3 cN0-cN3 cM0 nach einer primären Resektion +/- einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie im Vergleich zu einer primären Radio- oder Radiochemotherapie in Bezug auf das Überleben in den verfügbaren Registerdaten nicht signifikant.	
	[402] , [403]	
	Starker Konsens	

8.62	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Hypopharynxkarzinome in den Stadien cT3 cN0-cN3 cM0 sollen entweder mit einer primären Resektion +/- einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie oder mit einer primären Radio- oder Radiochemotherapie behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[403] , [402]	
	Starker Konsens	

8.63	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Ist chirurgisch eine Laryngektomie erforderlich, kann neben den vorgenannten Therapieverfahren auch eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Radio- oder Radiochemotherapie bei gutem Therapieansprechen auf die neoadjuvante Therapie (mindestens partielle Rückbildung) oder nachfolgender Resektion bei schlechtem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[366] , [367] , [372] , [373] , [2] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.28)	
	Starker Konsens	



8.64	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Bei Patienten mit cT4a cN0-cN3 cM0 Hypopharynxkarzinomen gibt es Hinweise aus Krebsregisterdatenbanken für ein besseres Gesamtüberleben nach einem primär chirurgischen Vorgehen.	
	Starker Konsens	

8.65	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen des Stadiums cT4a cN0-cN3, bei denen chirurgisch eine R0-Resektion möglich erscheint, sollte eine primär chirurgische Therapie erfolgen. Alternativ kann unter Inkaufnahme einer höheren lokalen Rückfallrate auch eine Radiochemotherapie oder eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.66	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Ist im Stadium cT4a cN0-cN3 cM0 eine R0-Resektion eines Hypopharynxkarzinoms wahrscheinlich nicht erreichbar, soll eine primäre Radiochemotherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[366] , [367] , [2] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.34)	
	Starker Konsens	

8.5.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

8.69	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die primär nicht operative Therapie bei Patienten mit Stadium III-IVb Hypopharynxkarzinom (UICC 8. Ausgabe) soll als Radiochemotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.70	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence 1a	Bei Patienten mit Stadium III-IVb Hypopharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) sind die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben nach primärer Radiochemotherapie statistisch signifikant besser als nach alleiniger Radiotherapie.	
	[366] , [367] , [372] , [373] , [2] , [329] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.9)	

8.71	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Beim Hypopharynxkarzinom im Stadium III-IVb soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.	
Level of Evidence 1a	[366] , [367] , [2] , [329] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.14)	
	Starker Konsens	

8.72	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht Cisplatin erhalten können, können als simultane Systemtherapie Carboplatin + 5-FU, Mitomycin C + 5-FU oder ein Taxan eingesetzt werden.	
	Konsens	

8.73	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen im den Stadien III-IVb (UICC 8. Ausgabe) sollte die Strahlentherapie mit 5x2 Gy pro Woche bis zu Zielvolumendosis von 70 Gy im Bereich der befallenen Lymphknoten und des Primärtumors bzw. ein anderes etabliertes Schema mit biologisch äquivalenter Gesamtdosis erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.74	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen sollte die Bestrahlung nicht befallener Lymphknotenlevel mit 45 - 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy – 2 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten.	
	Starker Konsens	

8.75	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die primäre Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen in den Stadien III bis IVb soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des nicht befallenen Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.	
	Starker Konsens	

8.76	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Ist chirurgisch eine Laryngopharyngektomie erforderlich, kann neben den vorgenannten Therapieverfahren auch eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Radio- oder Radiochemotherapie bei gutem Therapieansprechen auf die neoadjuvante Therapie (mindestens partielle Rückbildung) oder nachfolgender Resektion bei schlechtem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[366] , [373] , [2] , [372] , [367] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.28)	
	Starker Konsens	

8.77	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Alle Patienten in den Stadien, bei denen eine Laryngektomie erforderlich wäre, sollen im interdisziplinären Tumorboard einvernehmlich diskutiert und eine gemeinsame Therapieempfehlung von Hals-Nasen-Ohren-Arzt als auch vom Radioonkologen gefunden werden. Diese Therapieempfehlung und die Alternativen sollten dem Patienten von beiden Disziplinen vermittelt werden.	
	Starker Konsens	

8.5.4 Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

8.78	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei Hypopharynxkarzinomen • bei pT3-Karzinomen und pT4-Karzinomen • pN2-pN3 • bei Karzinomen mit knappen oder positiven Resektionsrändern (R0 < 5mm; R1), perineuraler Invasion, Gefäßinvasion (Lymphgefäßinvasion und/oder Veneninvasion) • bei einem befallenen Lymphknoten mit extrakapsulären Tumorwachstum erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.79	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Eine postoperative Radiochemotherapie soll • bei R1 oder Resektionsrand <5mm im Bereich der Mukosa in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen oder • bei extrakapsulärem Tumorwachstum an den Lymphknoten erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.80	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Sofern die Indikation zu einer adjuvanten Radiochemotherapie gestellt wurde, soll die Chemotherapie mit einem simultanen cisplatinhaltigen Schema erfolgen.	
Level of Evidence 1b	[348], [375], [2], [446] 1b: S3 Leitlinienadoptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.39)	
	Starker Konsens	

8.81	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion Cisplatin nicht erhalten können, können als simultane Systemtherapie Mitomycin C + 5-FU, Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Der Stellenwert einer zusätzlichen simultan zur Strahlentherapie verabreichten cisplatinhaltigen Chemotherapie wurde in 3 größeren randomisierten Studien bei lokal

fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Oro- und Hypopharynx, Larynx und der Mundhöhle untersucht [347], [348], [349]). Die Rate von Hypopharynxkarzinomen lag in diesen Studien zwischen 10% - 20%. Subgruppenanalysen nach Tumorlokalisation sind aus diesen Studien nicht erscheinend, es ist verfügbar, plausibel, anzunehmen, dass die Ergebnisse der 3 Registerstudien zum Hypopharynxkarzinom wurde der Effekt einer postoperativen Radiochemotherapie mit dem Effekt einer alleinigen postoperativen Radiotherapie nicht miteinander verglichen. Dennoch randomisierten Studien auch für Hypopharynxkarzinome gelten, auch wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgrößen leicht von denen der anderen Tumorlokalisationen abweichen könnten. Die Patienten mit Nachweis übereinstimmend, dass Ergebnisse einer ECE der Studien zeigten an den befallenen Lymphknoten oder einer R1-Resektion (in diesen Studien definiert mit Resektion <5mm im Gesunden) einen Überlebensvorteil nach einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Radiotherapie haben, so dass bei diesen Patienten eine postoperative Radiochemotherapie als Standard angesehen wird.

Wenn eine postoperative Radiochemotherapie indiziert ist, ist zu beachten, dass nur für Cisplatin oder Cisplatin + 5-FU Ergebnisse von randomisierten Studien vorliegen, die eine signifikante Reduktion der Rückfallrate bzw. eine Verbesserung des Überlebens gezeigt haben [347] [348], [349]. In einer randomisierten japanischen Studie (n=261) wurden 3 x 100 mg/m² Cisplatin im Abstand von 3 Wochen mit wöchentlich 40 mg/m² Cisplatin simultan zur postoperativen Strahlentherapie verglichen [358]. Dabei konnte die Nicht-Unterlegenheit der wöchentlichen Gabe von Cisplatin gezeigt werden. Der Anteil von Patienten mit Hypopharynxkarzinomen lag in dieser Studie bei 34%.

Für Patienten, die z.B. wegen einer eingeschränkten Nierenfunktion keine Cisplatin erhalten können, gibt es für die postoperative Radiochemotherapie nur wenige Daten. Für Mitomycin C liegen Daten von zwei kleinen randomisierten Studien vor, die nur einen Trend in Richtung eines Überlebensvorteils gezeigt haben [318], [359]. Die wöchentliche Gabe von Docetaxel simultan zur Strahlentherapie wurde in einer randomisierten Studie mit der alleinigen Strahlentherapie verglichen [312]. In einer kleinen Subgruppe dieser Studie erfolgte die Therapie auch in der postoperativen Situation. Dabei zeigte sich 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 allerdings plausibel, im Analogschluss aus der Wirksamkeit dieser Kombinationen bei der primären Radiochemotherapie (siehe 8.5.3), diese Kombinationen auch in der postoperativen Situation einzusetzen. Für den Einsatz von Cetuximab in der postoperativen Situation gibt es keine Daten, die einen Nutzen nahelegen.

Bei der postoperativen Radiochemotherapie wurden in den beschriebenen Studien in den Regionen mit dem höchsten Rückfallrisiko (Lymphknoten mit ECE und Arealen der knappen Resektion) mit 5 x 2 Gy pro Woche bis 66 Gy bestrahlt. Die angrenzenden Regionen und elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenstationen erhielten zwischen 54 bis 60 Gy ebenfalls in konventioneller Fraktionierung [347] [348]. Die Häufigkeit von Grad III/IV Spätnebenwirkungen war dabei in heute die der US Studie [347] nach Radiochemotherapie zwischen 1 - 6% als nach alleiniger Radiotherapie in verschiedenen Kategorien erhöht, wobei allerdings keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Zur Reduktion der Nebenwirkungen wird postoperative Radio- oder Radiochemotherapie routinemäßig mit IMRT-Techniken durchgeführt.

Referenzen:

312. Patil V, Noronha V, Menon N, Singh A, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. 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;:JCO2200980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706347/>

318. Weissberg J, Son Y, Papac R, Sasaki C, Fischer D, Lawrence R, et al. Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(1):3-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2501243/>
347. Cooper J, Zhang Q, Pajak T, Forastiere A, Jacobs J, Saxman S, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1198-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749632/>
348. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J, Greiner R, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128894/>
349. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24:5507-5507. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.5507
358. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, Kodaira T, Fujii H, Yamazaki T, et al. Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):1980-1990. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35230884/>
359. Haffty B, Son Y, Sasaki C, Papac R, Fischer D, Rockwell S, et al. 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;27(2):241-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7691784/>

8.82	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Hypopharynxkarzinomen im Stadium III-IVb sollte eine adjuvante Bestrahlung befallener Lymphknoten mit Kapseldurchbruch (ECS) mit 60-66 Gy mit Einzeldosen von 2,0 - 2,2 Gy, befallener Lymphknotenlevel ohne Kapseldurchbruch mit 54 - 60 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy - 2,0 Gy, und nicht befallener Lymphknotenlevel mit 45 - 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy - 1,8 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten.	
	Starker Konsens	

8.83	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen im Stadium III-IVb soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des nicht befallenen Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.	
	Starker Konsens	

8.84	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die postoperative Strahlen-, bzw. Strahlenchemotherapie sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung innerhalb eines Zeitraums von 6 Wochen nach der Operation begonnen werden.	
	Starker Konsens	

8.85	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Die Stimm- und Schluckfunktion sollte prätherapeutisch bei larynxerhaltender Therapie untersucht und dokumentiert werden.	
	Starker Konsens	

8.5.5 Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie

Die Induktionschemotherapie vor Radiotherapie hat einen festen Stellenwert in der organerhaltenden Therapie des von der nur durch Laryngopharyngektomie EORTC initiiert und rekrutierte 202 Patienten mit kurativ behandelbaren Hypopharynxkarzinoms. Die erste große randomisierte Studie und einzige, die direkt das nicht-chirurgische mit dem chirurgischen Therapieverfahren verglich, wurde unvorbehandeltem, operablen Hypopharynx- (78 %) und des Larynxkarzinoms (22 %) [233]. Wir sprechen also beim fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinom von Level IA Evidenz für ein Induktionsprotokoll. Dagegen hat die für das Larynxkarzinom empfohlene primäre Radiochemotherapie zum Larynxorganerhalt [373] in Analogie auch für das Hypopharynxkarzinom Bedeutung (RTOG 91-11 rekrutierte ausschließlich Larynxkarzinome), aber aufgrund einer fehlenden direkt vergleichenden Studie lediglich Level IVA Evidenz [400] (...)

Referenzen:

233. Lefebvre J, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996;88(13):890-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8656441/>

373. Forastiere A, Zhang Q, Weber R, Maor M, Goepfert H, Pajak T, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol. 2013;31(7):845-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182993/>
400. Machiels J, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(11):1462-1475. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239190/>

Leitlinienprogramm Onkologie, 2021 [3].

Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms Langversion 3.0

Zielsetzung/Fragestellung

Mit der vorliegenden Leitlinie steht ein Instrument zur Verfügung, das die Grundlagen für klare, behandlungsrelevante Entscheidungsprozesse liefert. Sie soll dazu beitragen, dass die Therapie von Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom auf wissenschaftlich gesichertem, hohem Niveau und flächendeckend in der breiten Bevölkerung umgesetzt wird.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Gültig bis: 01.03.2026.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Literaturrecherche wurde im August 2019 durchgeführt

LoE

Evidenzgraduierung nach SIGN

GoR

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/ sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

8.2. Chirurgische Behandlung des Primärtumors

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms soll die individuelle Situation des Patienten berücksichtigen. Eine Entscheidung zur chirurgischen Therapie soll unter Berücksichtigung der Erreichbarkeit tumorfreier Resektionsgrenzen und der postoperativen Lebensqualität getroffen werden.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [179, 226-232]	
	Starker Konsens	

8.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	HPV-positive und/oder p16-positive Mundhöhlenkarzinome sollen nicht anders als Alkohol- und Nikotin-assoziierte Karzinome behandelt werden.	
	Konsens	

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Im Falle eines mikroskopisch verbliebenen Tumorrestes (verfehlte R0-Resektion) sollte eine gezielte Nachresektion erfolgen, um die Prognose des Patienten zu verbessern.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [178]	
	Starker Konsens	

8.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Die Kontinuität des Unterkiefers sollte bei der Tumorresektion erhalten bleiben, sofern weder in der Bildgebung noch intraoperativ ein Nachweis einer Tumorerkrankung in den Knochen erbracht werden konnte.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [233-235] de novo: [236-238]	
	Starker Konsens	

8.3. Halslymphknotenausräumung

8.9.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 3	Beim Mundhöhlenkarzinom kommt es in 20-40% zu einer okkulten Metastasierung in die Halslymphknoten. Nahezu immer sind dabei die Level I-III, nur sehr selten das Level V betroffen.	
	Leitlinienadaptation SIGN: [166, 192, 243, 247-259]	
	Starker Konsens	

8.10.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 3	Liegt ein klinisch unauffälliger Lymphknotenstatus vor (cN0), so unterscheiden sich die Ergebnisse der selektiven Neck Dissection (Level I-III) nicht von denen der modifizierten radikalen oder radikalen Neck Dissection.	
	Leitlinienadaptation SIGN: [247, 258, 260-268]	
	Starker Konsens	

8.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0) soll unabhängig von der T-Kategorie eine elektive Neck Dissection durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [258, 269-276] de novo: [277, 278]	
	Starker Konsens	

8.12.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2020
Level of Evidence 3	Für das Oberkieferkarzinom ist die Evidenz nicht ausreichend, um eine generelle Empfehlung gegen eine Neck Dissection Level I-III (SOHND) und für ein „wait and see“ abzuleiten.	
	[279-282]	
	Starker Konsens	

8.13.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Beim cT1cN0-Karzinom des Oberkiefers kann auf eine Neck Dissection Level I-III verzichtet werden, sofern die Lokalisation auf Alveolarfortsatz und harten Gaumen beschränkt ist, die Invasionstiefe weniger als 3 mm beträgt, eine dauerhafte engmaschige Nachsorge gewährleistet ist und die T-Kategorie nach histologischer Aufarbeitung bestätigt wurde.	
	Konsens	

8.15.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Die SLN-Biopsie kann bei frühen, transoral resektablen Mundhöhlenkarzinomen, die keinen transzervikalen Zugang im gleichen Eingriff erforderlich machen, angeboten werden.	
	Konsens	

8.16.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Bei positivem Sentinel-Lymphknoten und bei nicht sicherer Detektion soll eine komplettierende Neck Dissection durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.17.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 3	Der Erhalt des N. accessorius bei der Neck Dissection führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität.	
	de novo: [315, 316]	
	Starker Konsens	

8.18.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 3	Die Ergebnisse einer modifizierten radikalen Neck Dissection können in ausgewählten Fällen bei bereits eingetretener Metastasierung mit denen einer radikalen Neck Dissection gleichwertig sein.	
	Leitlinienadaptation SIGN: [265, 317-322] de novo: [323-325]	
	Starker Konsens	

8.19.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 3	Die Ergebnisse einer selektiven Neck Dissection (Level I-III) in Kombination mit einer postoperativen Radiochemotherapie können in ausgewählten Fällen bei bereits eingetretener Lymphknotenmetastasierung denen einer modifizierten radikalen Neck Dissection mit postoperativer Radiotherapie gleichwertig sein.	
	Leitlinienadaptation SIGN: [326, 327] de novo: [328]	
	Starker Konsens	

8.20.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2020
Level of Evidence 3	Die Evidenz ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend, um eine klare Formulierung für eine Empfehlung zu einer Neck Dissection Level I-III (SOHND) anstelle einer Neck Dissection Level I-V bei invasivem Mundhöhlenkarzinom mit cN1 abzuleiten.	
	De novo: [281, 291, 329-334]	
	Starker Konsens	

8.21.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Bei Vorliegen einer cN1 oder N1 Subgruppe kann die selektive Neck Dissection lediglich bis Level III alternativ zu einer MRND bis Level V durchgeführt werden, sofern kein extranodales Wachstum vorliegt und die Neck Dissection mindestens ein Level kaudaler reicht, als das Level der LK-Metastasierung.	
	Starker Konsens	

8.22.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2020
Level of Evidence 3	Für das invasive Mundhöhlenkarzinom mit LK-Metastasierung in Level IIb-III ist, bezogen auf das Auftreten von LK-Rezidiven oder Überlebensraten, weder für die MRND (Level I-V) noch für die SOHND (I-III) eine Überlegenheit durch Studien ausreichend belegt.	
	De novo: [281, 291, 329-334]	
	Starker Konsens	

8.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Liegt klinisch ein Verdacht auf Lymphknotenbefall vor (cN+), soll eine angemessene Halslymphknotenausräumung, in der Regel eine modifizierte radikale Neck Dissection vorgenommen werden.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [250, 265, 267, 317-322] de novo: [323-325]	
	Starker Konsens	

8.5. Strahlentherapie

8.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine Unterbrechung der Strahlentherapie führt zu einer Verschlechterung der Tumorkontrolle und soll vermieden werden.	
Level of Evidence 2+	Leitlinienadaptation SIGN: [390-392]	
	Starker Konsens	

8.28.	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2020
EK	Bei einer alleinigen primären perkutanen Bestrahlung sollte eine alternative Fraktionierung (Hyperfraktionierung/Akzelerierung) gewählt werden	
	Starker Konsens	

8.6. Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie

8.29.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 1++	Eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie hat beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle in Verbindung mit der Operation keinen positiven Effekt.	
	Leitlinienadaptation SIGN: [422-424]	
	Konsens	

8.30.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2020
EK	Bei einer simultanen primären Radiochemotherapie sollte die Chemotherapie mit Cisplatin oder einer Cisplatin-haltigen Kombination erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht operablem und nicht metastasiertem Mundhöhlenkarzinom soll, besonders in den Altersgruppen bis 70 Jahren, eine primäre Radiochemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen werden.	
Level of Evidence 1++	Leitlinienadaptation SIGN: [422, 423]	
	Starker Konsens	

8.32.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2020
EK	Eine Radiochemotherapie soll nur an Einrichtungen stattfinden, an denen Strahlen- oder Chemotherapie-bedingte akute Toxizitäten erkannt und adäquat behandelt werden können.	
	Starker Konsens	

8.33.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2020
EK	Alternativ zu einer Radiochemotherapie kann eine Kombination der Strahlentherapie mit Cetuximab durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Während für die alleinige Chemotherapie kein kurativer Effekt bei der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region gefunden werden konnte, ist für die Kombination der Strahlentherapie mit der Chemotherapie ein Überlebensvorteil klar belegt worden [422, 423]. Dieser beträgt im Vergleich mit der alleinigen Strahlentherapie beim Mundhöhlenkarzinom 17% [423]. Es konnte gezeigt werden, dass der Effekt einer die Strahlentherapie begleitenden Chemotherapie besonders bei Patienten unter 60 Jahren gegeben ist und bei dieser Gruppe 22-24% sowie bei den 60-70-Jährigen noch 12% beträgt [422, 423].

Die Chemotherapie kann grundsätzlich neoadjuvant, adjuvant oder begleitend zu anderen Therapiemodalitäten erfolgen, in der Regel zur Strahlentherapie. Während bei der neoadjuvanten Therapie die Chemotherapie in den Wochen vor der Strahlentherapie oder Operation stattfindet, wird sie bei der adjuvanten Therapie erst nach erfolgter Bestrahlung oder Operation durchgeführt. Häufig wird die Chemotherapie begleitend zur Strahlentherapie, und zwar nach erfolgter operativer Behandlung durchgeführt (adjuvante Radiochemotherapie). Die alleinige Chemotherapie führt bei neoadjuvanter Applikation zu einem statistisch nicht signifikanten Überlebensvorteil von 2% nach 5 Jahren und zu keinem Effekt bei adjuvanten Behandlungskonzept [422, 423, 425, 426]. Es gibt somit keine Evidenz, die einen Nutzen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie in Kombination mit einer Operation belegt [422-426]. Eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU verbessert dagegen im Vergleich zu einer alleinigen lokoregionären Therapie (Operation) die 5-Jahres Überlebensrate bei Patienten mit nicht-metastasierenden Kopf-Hals-Karzinomen statistisch signifikant um 5% [422, 423].

Zum Zeitpunkt des Leitlinien-Updates konnten jedoch keine neuen Daten eruiert werden, die eine Empfehlung für eine neoadjuvante Radiotherapie oder Chemotherapie zulassen. [...]

Für Patienten mit nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region zeigten erste Ergebnisse einer Phase III-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil bei neoadjuvanter Cisplatin/5-FU und Doxetacel Vorbehandlung im Vergleich zu einer Cisplatin/5-FU Kombinationstherapie vor radikaler Strahlentherapie [434]. Eine ähnliche Studie zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebensrate durch Zugabe von Doxetacel zu einer Cisplatin/5-FU - Induktionstherapie im Vergleich zur alleinigen Induktion mit Cisplatin und 5-FU, gefolgt von einer Radiochemotherapie mit Carboplatin [442].

In einer randomisierten Multicenterstudie wurde der Nutzen des gegen den EGF Rezeptor gerichteten monoklonalen Antikörpers Cetuximab in Kombination mit einer radikalen Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen, jedoch ohne Einschluss von Mundhöhlenkarzinomen, untersucht. Hierbei ergab sich eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle sowie des Gesamtüberlebens von 11 bzw. 10% im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie, ohne dass eine Zunahme der Strahlentoxizität festgestellt wurde [443]. Allerdings hatte die Gabe von Cetuximab bei 17% der Patienten akneiforme Hautveränderungen dritten Grades und bei 3% weitere, durch die Infusion bedingte Toxizitäten zur Folge.

8.34.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Bei Vorliegen einer pN1 Kategorie eines pT1 oder pT2 Plattenepithelkarzinoms kann die Indikation zur adjuvanten Radio(chemo)therapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei fortgeschrittener T-Kategorie (T3/T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenbefall erfolgen.	
Level of Evidence 1++	Leitlinienadaptation SIGN: [263, 341-343, 444-447]	
	Konsens	

8.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Die postoperative Strahlentherapie soll konventionell fraktioniert werden und bei durchschnittlichem Risiko mit 54-60 Gy in 27-30 Fraktionen über 5,5-6 Wochen sowie bei Tumoren mit erhöhtem Rezidivrisiko mit 66 Gy in 33 Fraktionen über 6,5 Wochen erfolgen.	
Level of Evidence 1++	Leitlinienadaptation SIGN: [342, 343, 447, 448]	
	Konsens	

8.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh begonnen werden und innerhalb eines Zeitraums von höchstens 11 Wochen nach der Operation beendet werden.	
Level of Evidence 2++	Leitlinienadaptation SIGN: [25, 449]	
	Starker Konsens	

8.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Sofern die Indikation zu einer Radiotherapie gestellt wurde, sollte bei Patienten mit erhöhten histopathologischen Risikokriterien für ein Tumorrezidiv (Resektionsrand <5mm und/oder extrakapsuläres Tumorwachstum) nach erfolgter Tumorresektion die adjuvante Behandlung in Form einer Radiochemotherapie mit Cisplatin erfolgen.	
Level of Evidence 2++	Leitlinienadaptation SIGN: [342, 343, 447, 450-452]	
	Starker Konsens	

8.39.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kleinen und zugänglichen Tumoren (T1/T2) der Mundhöhle können in ausgewählten Fällen durch eine interstitielle Brachytherapie behandelt werden.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [240, 410, 414, 416]	
	Konsens	

Chen YP et al., 2021 [2].

CSCO and ASCO

Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this joint guideline is to provide evidence-based recommendations to practicing physicians and other healthcare providers on definitive-intent chemoradiotherapy for patients with stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma (NPC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature searches of selected databases, including The Cochrane Library and Medline (via PubMed) are performed. The literature search included systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials published from 1990 through 2020 and focused on RT and/or chemotherapy.

LoE

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

- GRADE

Empfehlungen

Radiotherapy (For patients with stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma.

- Recommendation 1.1. For all patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC), intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with daily image guidance should be offered. If IMRT is unavailable, patients should be transferred to institutions that could implement IMRT whenever possible (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 1.2. For all patients with NPC, both sequential boost and simultaneous integrated boost radiotherapy may be offered (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 1.3. For all patients with NPC, a prescribed dose of 70 Gy in 33-35 fractions (2.0-2.12 Gy per fraction) delivered over 7 weeks (once daily, 5 fractions per week) should be offered. Radiation dose may be adjusted according to tumor volume and its response to (chemo-)radiotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong). Recommendation
- 1.4. For all patients with NPC, gross tumor volume should be carefully delineated. Target delineation should follow consensus guidelines and exploit technical opportunities including image fusion. MRI image fusion with CT for target delineation is mandatory, especially to appreciate the potential tumor extension at the skull base and rule out or confirm the presence of cranial nerve involvement and/or intracranial extension (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 1.5. For patients with NPC who have undergone induction chemotherapy, the preinduction scan should be fused with the postinduction CT simulation data set to illustrate the initial disease extent. The gross tumor volume should generally follow the preinduction tumor extent, especially within bony anatomy (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 1.6. The delineation of elective nodal volumes should follow international consensus guidelines and cover the bilateral neck from the retropharyngeal lymph nodes to level IV and V. Level 1b may be omitted in prophylactic volume unless there is involvement of the anterior half of the nasal cavity or if there are level II lymph nodes with extranodal extension or size ≥ 2 cm or bilateral involvement. Omission of lower neck volume in the uninvolved side of the neck may be considered if the neck contains no equivocal lymph node(s) (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Chemotherapy Sequence

- Recommendation 2.1. For patients with T2N0 (AJCC 8th) NPC, chemotherapy is not routinely recommended, but may be offered if there are adverse features, such as bulky tumor volumes or high EBV DNA copy number (Type: evidence based; harms outweigh benefits; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.2. For patients with T1-2N1 (AJCC 8th) NPC, concurrent chemotherapy may be offered, particularly for T2 N1 patients (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.3. For patients with Stage III-IVA (except T3N0) (AJCC 8th) NPC, induction chemotherapy should be offered in addition to concurrent chemoradiotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.4. For patients with Stage III-IVA (except T3N0) (AJCC 8th) NPC who do not receive induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy, then concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy should be offered (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate). NOTE. There is a lack of head-to-head trials comparing induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent

chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy, thus which sequence performs better in the contemporary era remains uncertain.

- Recommendation 2.5. For patients with T3N0 (AJCC 8th) NPC, concurrent chemoradiotherapy should be offered. Adjuvant or induction chemotherapy may also be offered (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Concurrent Chemotherapy

- Recommendation 3.1. For all patients with NPC without contraindications, concurrent cisplatin, given weekly (40 mg/m²) or once every 3 weeks (triweekly) (100 mg/m², or at least 80 mg/m²), should be offered along with radiotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.2. For all patients with NPC without contraindications, in the concurrent chemotherapy setting, 3 doses of triweekly or 7 doses of weekly cisplatin should be attempted to achieve a cumulative dose of at least 200 mg/m² (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 3.3. For patients with NPC with a contraindication to cisplatin, nedaplatin (100 mg/m² triweekly) may be offered for concurrent chemoradiotherapy. Other options that may be offered are carboplatin (area under curve [AUC], 5-6 triweekly) or oxaliplatin (70 mg/m² weekly) (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.4. For patients with NPC with a contraindication to platinum-based chemotherapy, fluoropyrimidines (eg, capecitabine, 5-fluorouracil, and tegafur) with concurrent radiotherapy may be offered (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

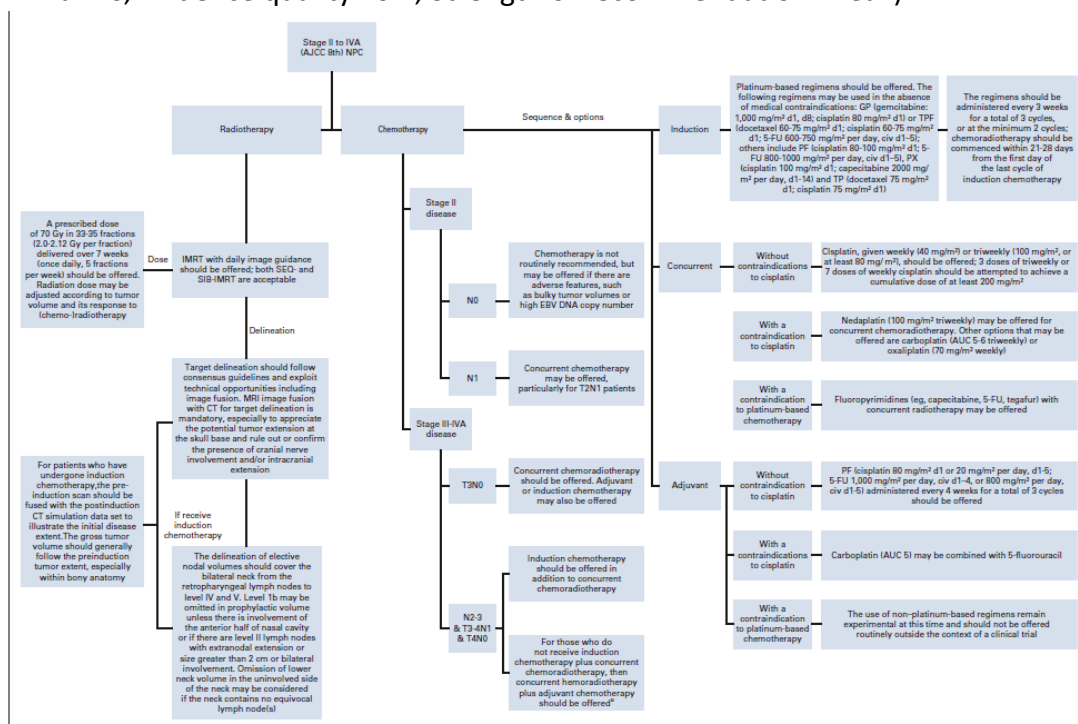


FIG 2. Treatment algorithm of stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma. *There is a lack of head-to-head trials comparing induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy. AJCC, American Joint Committee on Cancer; AUC, area under curve; civ, continuous intravenous infusion; EBV, Epstein-Barr virus; FU, fluorouracil; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; NPC, nasopharyngeal carcinoma; SEQ-IMRT, sequential IMRT; SIB-IMRT, simultaneous integrated boost IMRT.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 [9] .

Head and Neck Cancers; Version 3.2024 — February 29, 2024.

Zielsetzung/Fragestellung

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Head and Neck Cancers address tumors arising from the oral cavity (including mucosal lip), pharynx, larynx, and paranasal sinuses. Occult primary cancers, salivary gland cancers, and mucosal melanoma (MM) are also addressed.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zum kompletten AWG und den Follow-up Empfehlungen nach einer Radiochemotherapie, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures);
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in H&N cancers published since the previous Guidelines update.
- Suchzeitraum: keine Angaben

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Empfehlungen



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024

Cancer of the Oral Cavity (Including Mucosal Lip)

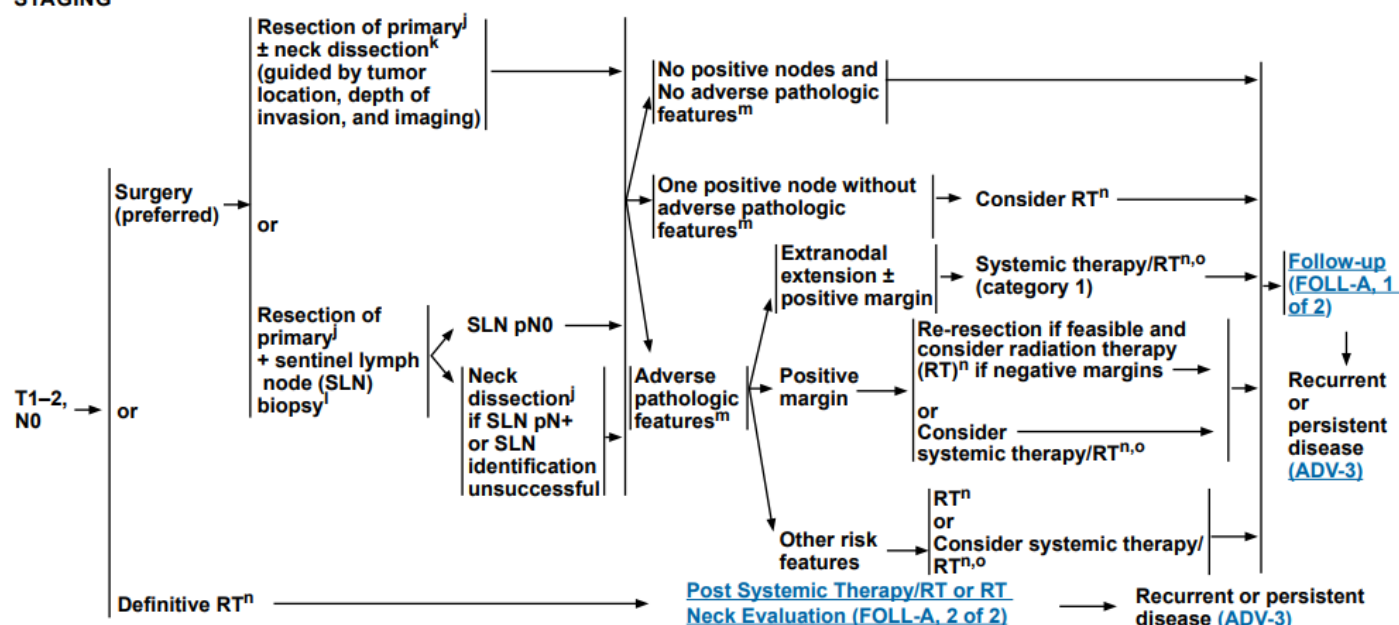
[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

[Discussion](#)

Buccal mucosa, floor of mouth, oral tongue, alveolar ridge, retromolar trigone, hard palate^a

CLINICAL STAGING TREATMENT OF PRIMARY AND NECK ADJUVANT TREATMENT FOLLOW-UP



^a Cutaneous squamous cell carcinoma of the vermillion lip is not included in this guideline. See [NCCN Guidelines for Squamous Cell Skin Cancer](#).

^j [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^k Neck dissection is generally not indicated for T1-3, N0 mucosal lip.

^l Data are limited on the efficacy of SLN biopsy for oral cavity cancers. See [Sentinel Lymph Node Biopsy in Principles of Surgery \(SURG-A, 7 of 8\)](#).

^m Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(OR-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

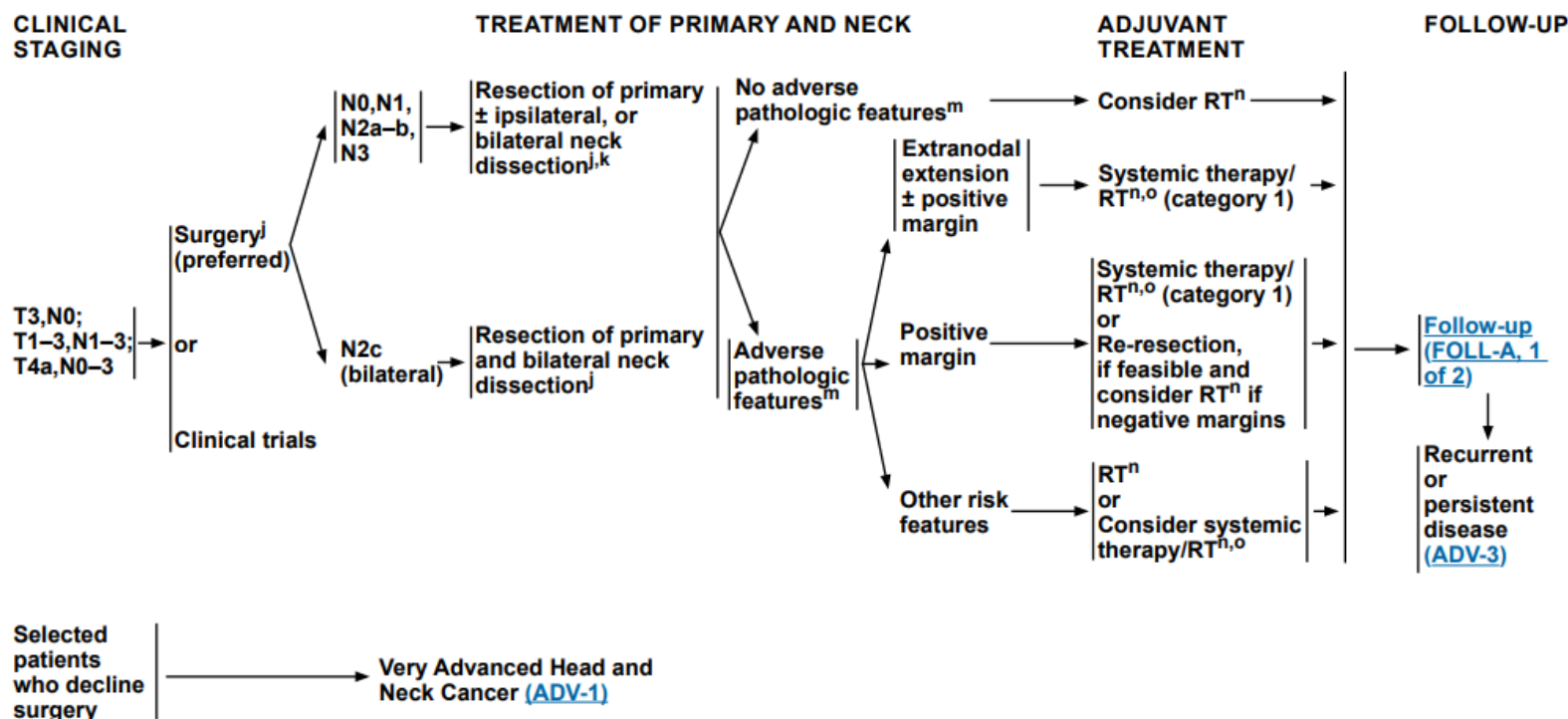
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2024, 2/29/2024 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

OR-2

Buccal mucosa, floor of mouth, oral tongue, alveolar ridge, retromolar trigone, hard palate^a



^a Cutaneous squamous cell carcinoma of the vermillion lip is not included in this guideline. See [NCCN Guidelines for Squamous Cell Skin Cancer](#).

^j [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^k Neck dissection is generally not indicated for T1-3,N0 mucosal lip.

^m Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(OR-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Oral Cavity (Including Mucosal Lip)

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

DEFINITIVE:

RT Alone

• Planning target volume (PTV)

- ▶ High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]:

◊ Fractionation:

- 66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–7 weeks²
- Concomitant boost accelerated RT:
 - 72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)
 - 66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)
- Hyperfractionation: 81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction, twice daily)

- ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread

◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)³

• Brachytherapy

- ▶ Interstitial brachytherapy is considered for selected cases.^{4,5}

◊ Low dose-rate (LDR) brachytherapy (0.4–0.5 Gy/h):

- Consider LDR boost 20–35 Gy if combined with 50 Gy external beam RT (EBRT) or 60–70 Gy over several days if using LDR as sole therapy.

◊ High dose-rate (HDR) brachytherapy:

- Consider HDR boost 21 Gy at 3 Gy/fraction if combined with 40–50 Gy EBRT or 45–60 Gy at 3–6 Gy/fraction if using HDR as sole therapy.

For unresectable disease, [see ADV-1](#).

Either intensity-modulated RT (IMRT) (preferred) or 3D conformal RT (3D-CRT) is recommended.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

³ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁴ Brachytherapy should be performed at centers where there is expertise in this modality. (Nag S, Cano ER, Demanes DJ, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-neck carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1190-1198; and Mazeron JJ, Ardiet JM, Hale-Meder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol 2009;91:150-156.)

⁵ The interval between EBRT and brachytherapy should be as short as possible (1–2 weeks) depending on recovery from acute toxicity. The interval between HDR fractions should be at least 6 hours.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

OR-A
1 OF 2

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

POSTOPERATIVE:

RT or Concurrent Systemic Therapy/RT⁶⁻¹⁰

- Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.
- PTV
 - High risk: Adverse pathologic features such as positive margins (see footnote m on [OR-3](#))
 - ◊ 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks
 - Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)³

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended.

For T1–T2 simple lip lesions, treat with postoperative RT as per non-melanoma skin cancers.

- [NCCN Guidelines for Basal Cell Skin Cancer](#)
- [NCCN Guidelines for Squamous Cell Skin Cancer](#)

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

³ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁶ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁷ Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.

⁸ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.

⁹ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27:843-850.

¹⁰ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1198-1205.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

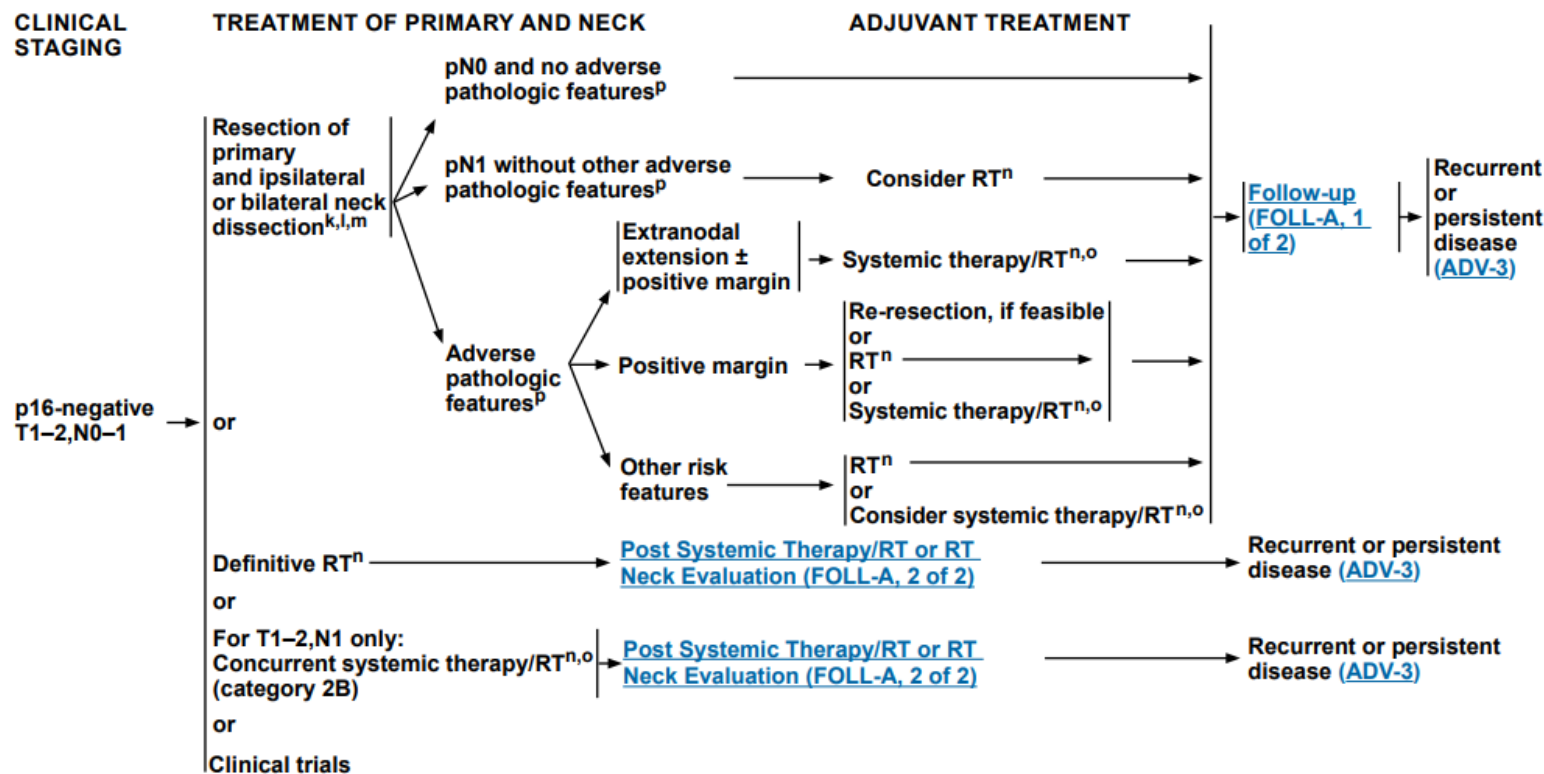
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

OR-A
2 OF 2

NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Oropharynx (p16-negative)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Base of Tongue/Tonsil/Posterior Pharyngeal Wall/Soft Palate



^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

^m For pN0–N1 and no poor pathologic risk features, single-modality treatment should be considered whenever possible. For T1–T2 primary tumors near midline and resected to adequate margins and with no adverse pathologic features, a staged contralateral neck dissection can be performed in order to avoid RT. Lateral tumors pN0–N1 resected with favorable pathologic features can be observed.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^p Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Oropharynx (p16-negative)

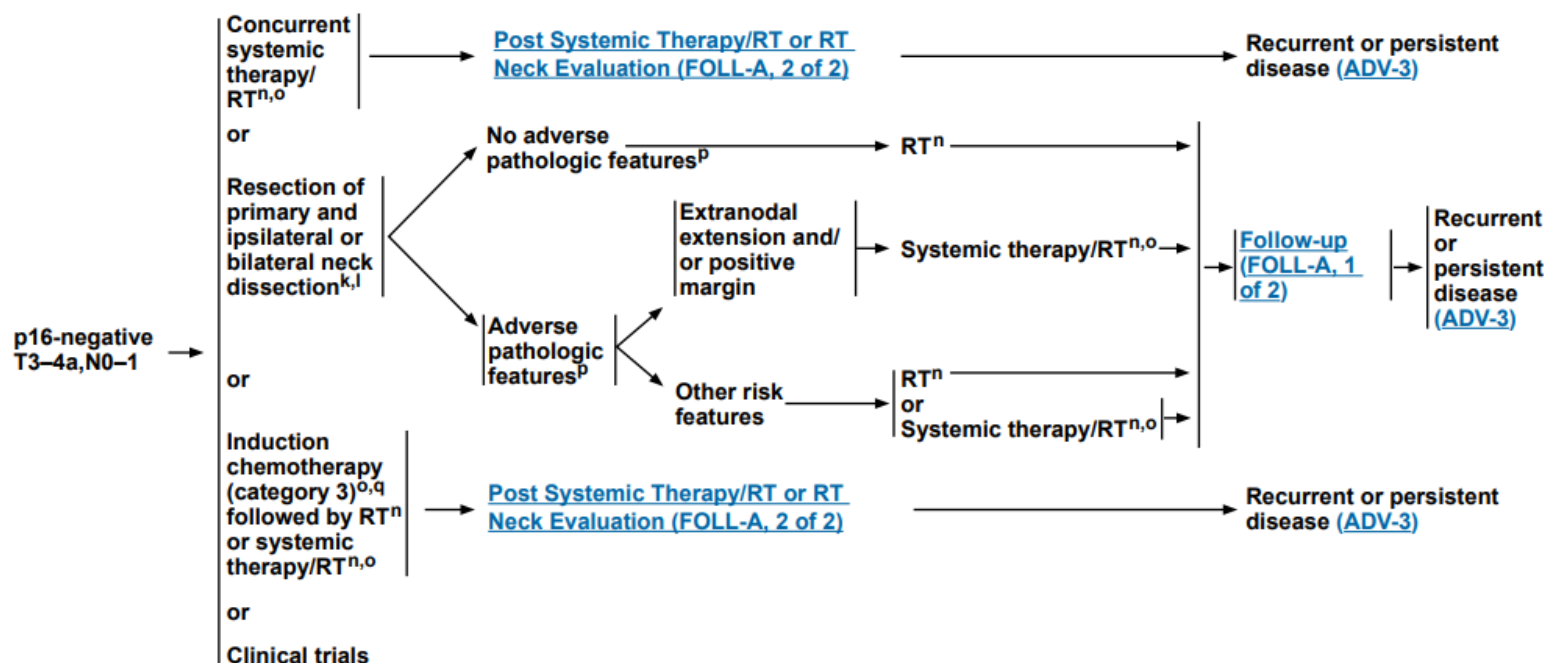
[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Base of Tongue/Tonsil/Posterior Pharyngeal Wall/Soft Palate

CLINICAL
STAGING

TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

ADJUVANT TREATMENT



^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^p Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^q See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

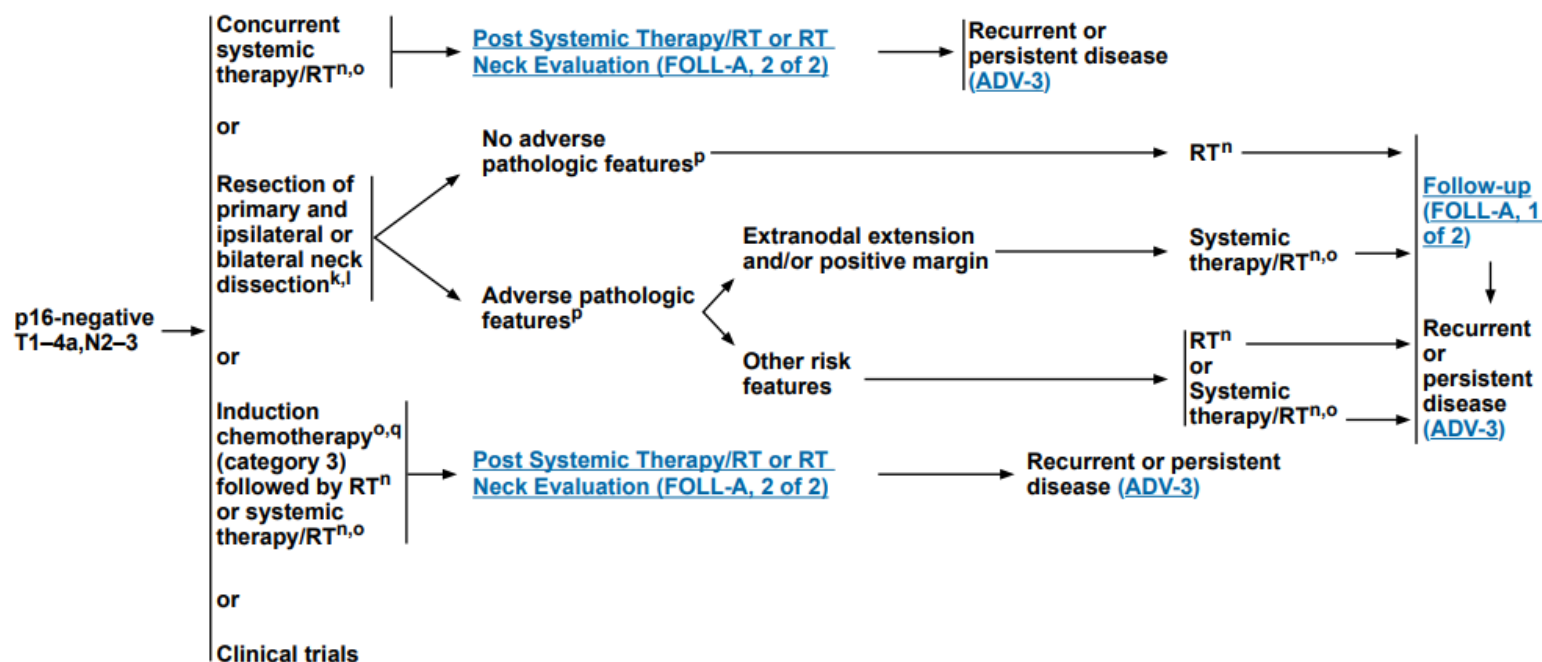
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Base of Tongue/Tonsil/Posterior Pharyngeal Wall/Soft Palate

**CLINICAL
STAGING**

TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

ADJUVANT TREATMENT



^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^p Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^q See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

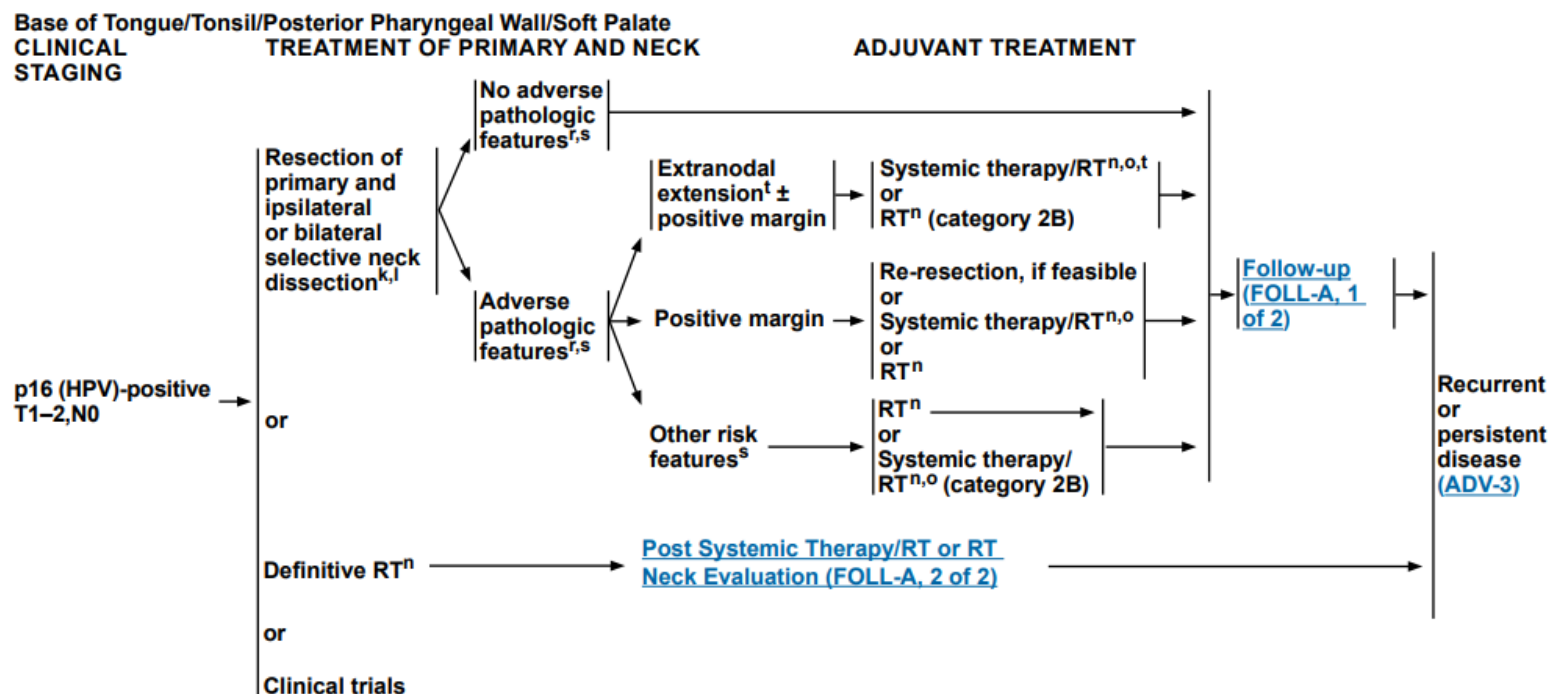
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NCCN Guidelines Version 3.2024

Cancer of the Oropharynx (p16 [HPV]-positive)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^r Pathologic staging criteria differ from clinical staging criteria in HPV-mediated oropharyngeal cancer. For pathologic stage following resection, see AJCC 8th edition for appropriate staging criteria ([ST-7](#)).

^s Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins (<3 mm), pT3 or pT4 primary, one positive node >3 cm or multiple positive nodes, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)). The definition of an adverse pathologic feature in the context of HPV+ disease is an area of active research. This includes the presence and extent of extranodal extension, and the number of involved nodes.

^t The recommendations for patients at high risk with extranodal extension + positive margins are based on randomized studies involving patients for whom the HPV status of their tumors was not specified.

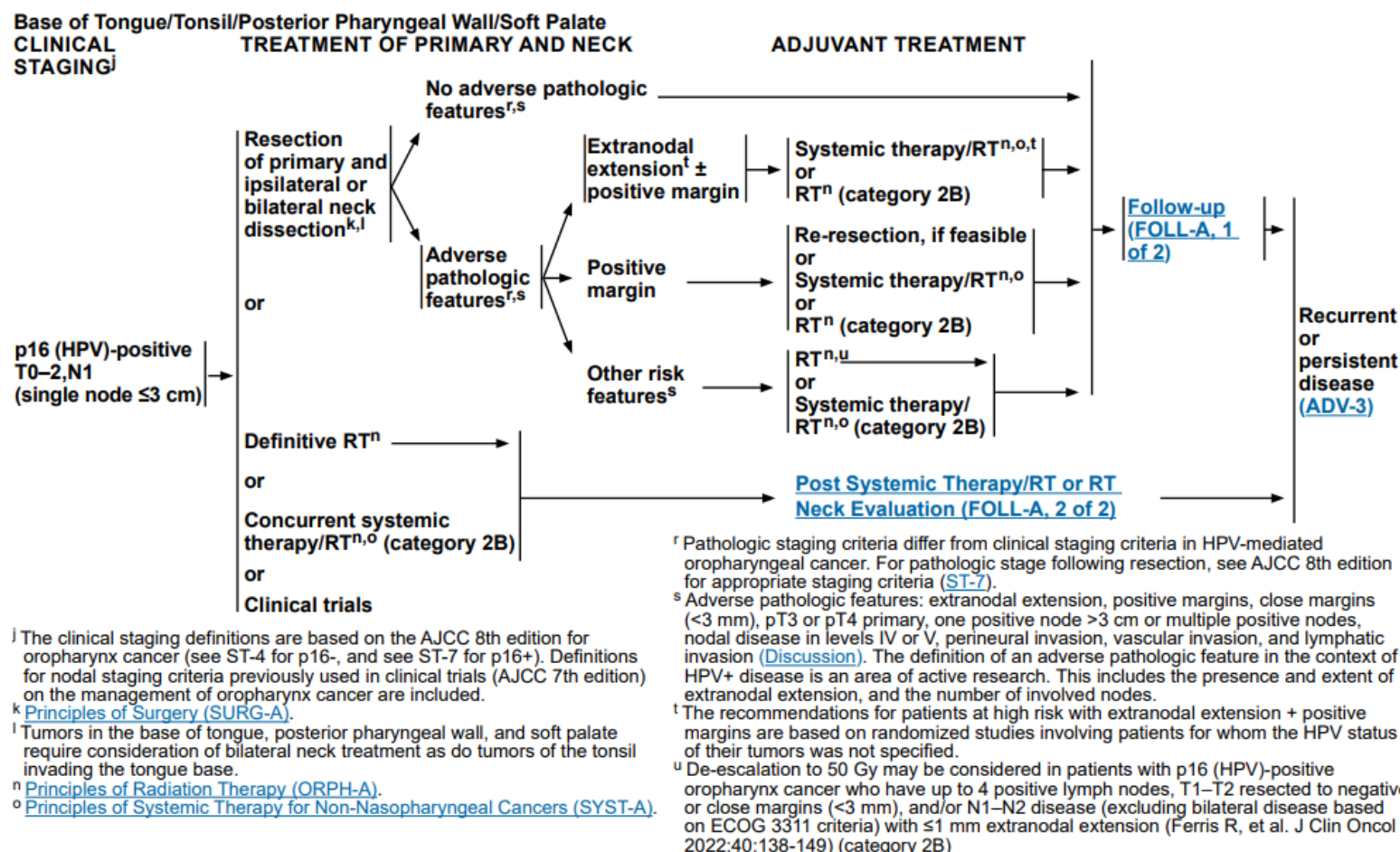
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NCCN Guidelines Version 3.2024

Cancer of the Oropharynx (p16 [HPV]-positive)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

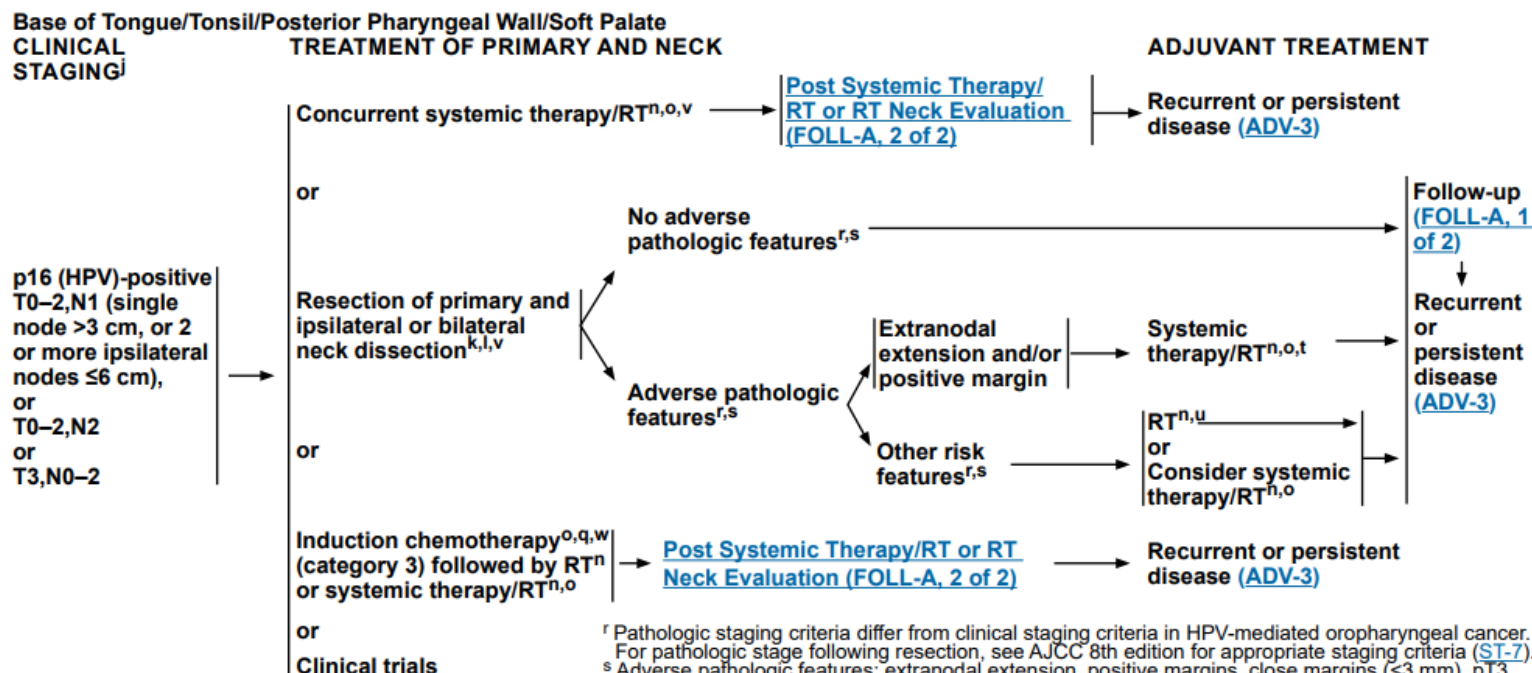


Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NCCN Guidelines Version 3.2024

Cancer of the Oropharynx (p16 [HPV]-positive)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^j The clinical staging definitions are based on the AJCC 8th edition for oropharynx cancer (see ST-4 for p16-, and see ST-7 for p16+). Definitions for nodal staging criteria previously used in clinical trials (AJCC 7th edition) on the management of oropharynx cancer are included.

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^q See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

^r Pathologic staging criteria differ from clinical staging criteria in HPV-mediated oropharyngeal cancer. For pathologic stage following resection, see AJCC 8th edition for appropriate staging criteria (ST-7).

^s Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins (<3 mm), pT3 or pT4 primary, one positive node >3 cm or multiple positive nodes, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)). The definition of an adverse pathologic feature in the context of HPV+ disease is an area of active research. This includes the presence and extent of extranodal extension, and the number of involved nodes.

^t The recommendations for patients at high risk with extranodal extension + positive margins are based on randomized studies involving patients for whom the HPV status of their tumors was not specified.

^u De-escalation to 50 Gy may be considered in patients with p16 (HPV)-positive oropharynx cancer who have up to 4 positive lymph nodes, T1–T2 resected to negative or close margins (<3 mm), and/or N1–N2 disease (excluding bilateral disease based on ECOG 3311 criteria) with ≤1 mm extranodal extension (Ferris R, et al. J Clin Oncol 2022;40:138-149) (category 2B).

^v For those with clinical evidence of fixed or matted nodes or obvious extranodal extension, resection is not recommended and concurrent systemic therapy/RT is preferred.

^w Surgical intervention may be an option for select patients with disease that does not respond to induction chemotherapy.

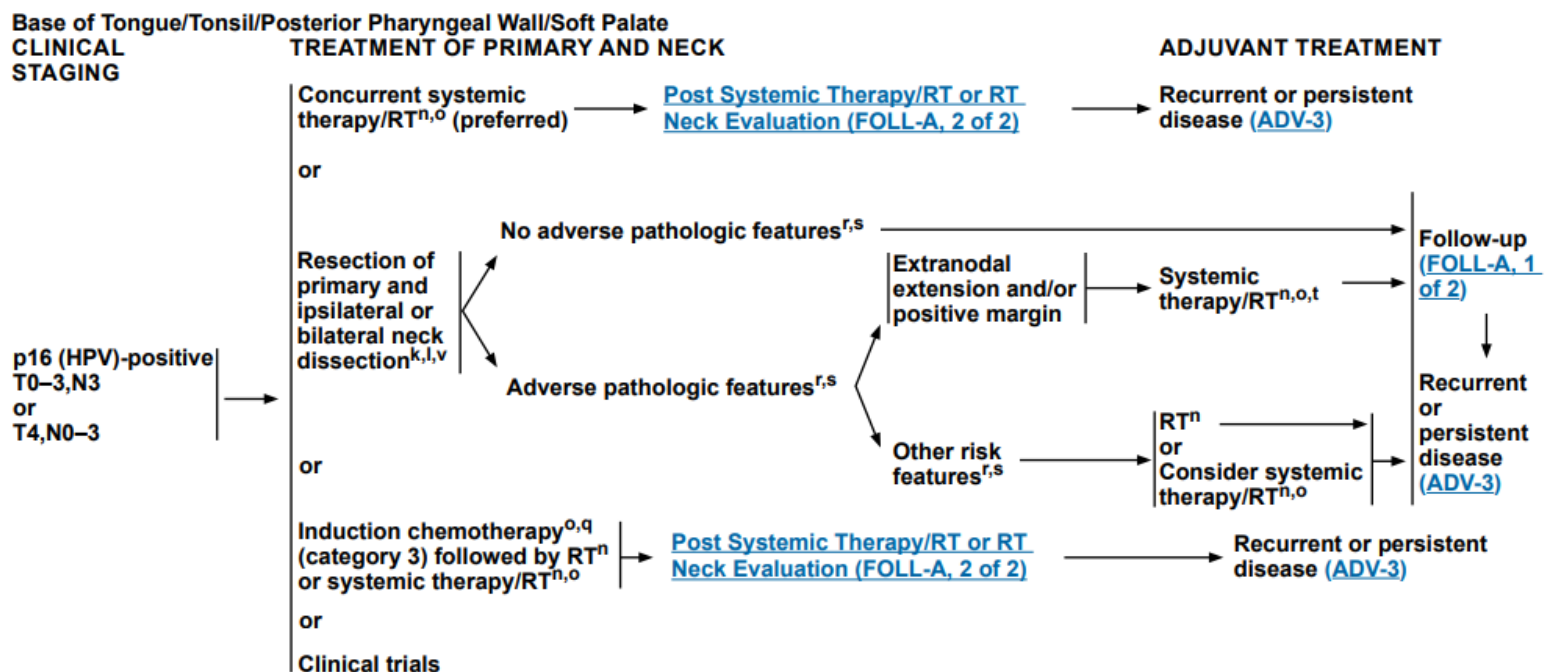
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NCCN Guidelines Version 3.2024

Cancer of the Oropharynx (p16 [HPV]-positive)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^q See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

^r Pathologic staging criteria differ from clinical staging criteria in HPV-mediated oropharyngeal cancer. For pathologic stage following resection, see AJCC 8th edition for appropriate staging criteria ([ST-7](#)).

^s Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins (<3 mm), pT3 or pT4 primary, one positive node >3 cm or multiple positive nodes, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)). The definition of an adverse pathologic feature in the context of HPV+ disease is an area of active research. This includes the presence and extent of extranodal extension, and the number of involved nodes.

^t The recommendations for patients at high risk with extranodal extension + positive margins are based on randomized studies involving patients for whom the HPV status of their tumors was not specified.

^v For those with clinical evidence of fixed or matted nodes or obvious extranodal extension, resection is not recommended and concurrent systemic therapy/RT is preferred.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

DEFINITIVE:

RT Alone

• PTV

- ▶ High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]
 - ◊ Fractionation:
 - IMRT planning can consist of sequential IMRT (S-IMRT) or simultaneous integrated boost (SIB) techniques. Equivalent doses in 2 Gy (EQD2) can be used to determine appropriate fractionation schemes when using SIB techniques.
 - 66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction);² daily Monday–Friday in 6–7 weeks³
 - Concomitant boost accelerated RT:
 - 72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)
 - 66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)
 - Hyperfractionation for T2, N0–1 disease: 81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction, twice daily)
 - 69.96 Gy (2.12 Gy/fraction) daily Monday–Friday in 6–7 weeks
 - ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) used for S-IMRT or the use of an anterior neck field and to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction) when using SIB techniques⁴- Treatment de-intensification is an area of active research, with several published phase II studies demonstrating promising rates of progression-free survival with dose-reduced radiotherapy.⁵

CONCURRENT SYSTEMIC THERAPY/RT:^{6,7}

• PTV

- ▶ High risk: Typically 70 Gy (2.0 Gy/fraction)
- ▶ Low to intermediate risk: 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended for cancers of the oropharynx in order to minimize dose to critical structures. Use of proton therapy is an area of active investigation. Proton therapy may be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² Eisbruch A, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1333-1338.

³ For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁵ Yom SS, et al. J Clin Oncol 2021;39:956-965; Chera BS, et al. J Clin Oncol 2019;37:2661-2669.

⁶ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁷ Based on published data, concurrent systemic therapy/RT most commonly uses conventional fractionation at 2.0 Gy per fraction to a typical dose of 70 Gy in 7 weeks with single-agent cisplatin given every 3 weeks at 100 mg/m²; 2–3 cycles of chemotherapy are used depending on the radiation fractionation scheme (RTOG 0129) (Ang KK, et al. N Engl J Med 2010;363:24-35). When carboplatin and 5-FU are used, the recommended regimen is standard fractionation plus 3 cycles of chemotherapy (Bourhis J, et al. Lancet Oncol 2012;13:145-153). Other fraction sizes (eg, 1.8 Gy, conventional), multiagent chemotherapy, other dosing schedules of cisplatin, or altered fractionation with chemotherapy are efficacious, and there is no consensus on the optimal approach. In general, the use of concurrent systemic therapy/RT carries a high toxicity burden; multiagent chemotherapy will likely further increase the toxicity burden. For any systemic therapy/RT approach, close attention should be paid to published reports for the specific chemotherapy agent, dose, and schedule of administration. Systemic therapy/RT should be performed by an experienced team and should include substantial supportive care. See [Discussion](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ORPH-A
1 OF 2

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

POSTOPERATIVE:

RT or Concurrent Systemic Therapy/RT⁸⁻¹²

- Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.

• PTV

- ▶ High risk: Adverse pathologic features such as positive margins^{13,14}
 - ◊ 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks
- ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴
 - ◊ De-escalation to 50 Gy may be considered in patients with p16 (HPV)-positive oropharynx cancer who have up to 4 positive lymph nodes, T1-T2 resected to negative or close margins (<3 mm), and/or N1–N2 disease (excluding bilateral disease based on ECOG 3311 criteria) with ≤1 mm extranodal extension (category 2B).¹⁵

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended for cancers of the oropharynx in order to minimize dose to critical structures. Use of proton therapy is an area of active investigation. Proton therapy may be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁸ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁹ Bernier J, et al. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

¹⁰ Cooper JS, et al. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

¹¹ Bernier J, et al. Head Neck 2005;27:843-850.

¹² Cooper JS, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

¹³ Adverse pathologic features for p16(HPV)-negative disease: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

¹⁴ Adverse pathologic features for p16 (HPV)-positive disease: extranodal extension, positive margins, close margins (<3 mm), pT3 or pT4 primary, one positive node >3 cm or multiple positive nodes, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)). The definition of an adverse pathologic feature in the context of HPV+ disease is an area of active research. This includes the presence and extent of extranodal extension, and the number of involved nodes.

¹⁵ Ferris RL, et al. J Clin Oncol 2022;40:138-149.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

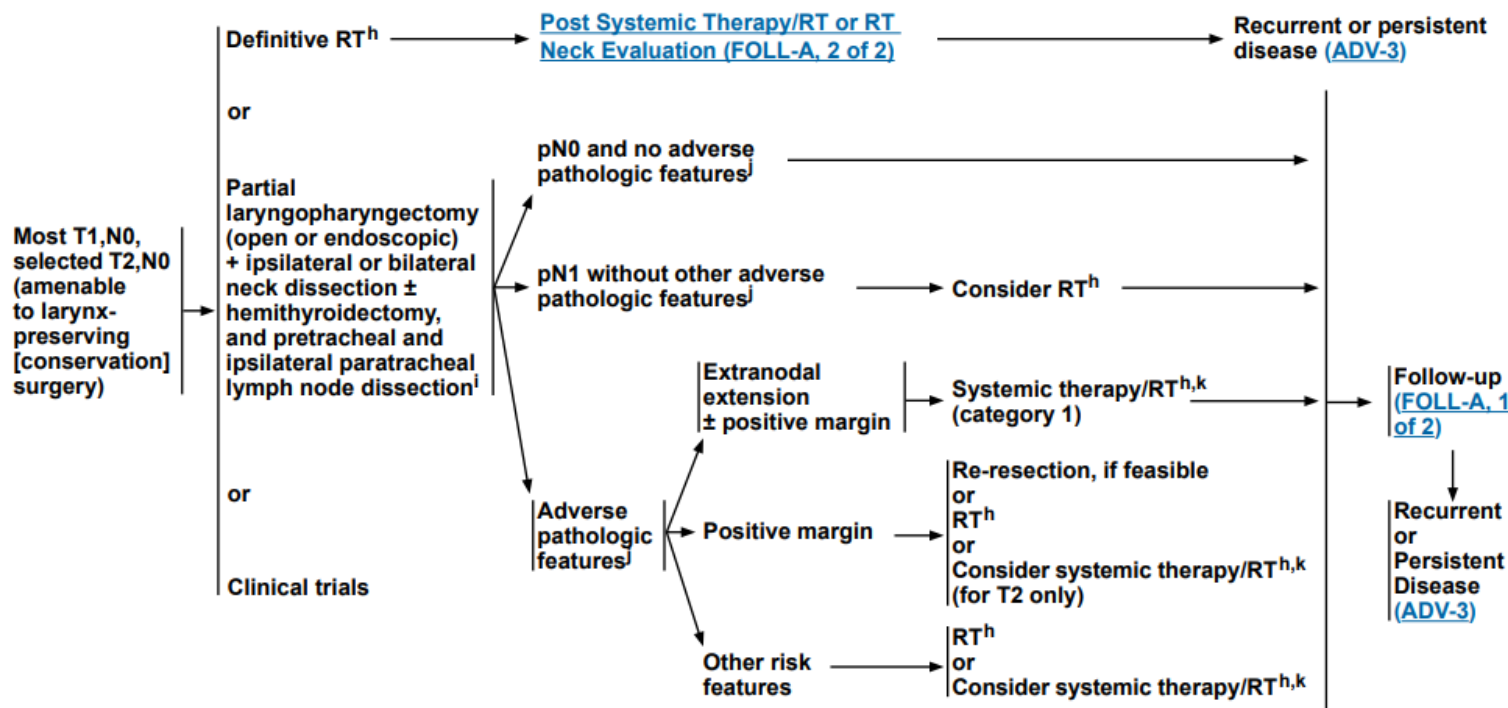
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ORPH-A
2 OF 2

CLINICAL
STAGING

TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

ADJUVANT TREATMENT



^h [Principles of Radiation Therapy \(HYPO-A\)](#).

ⁱ [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

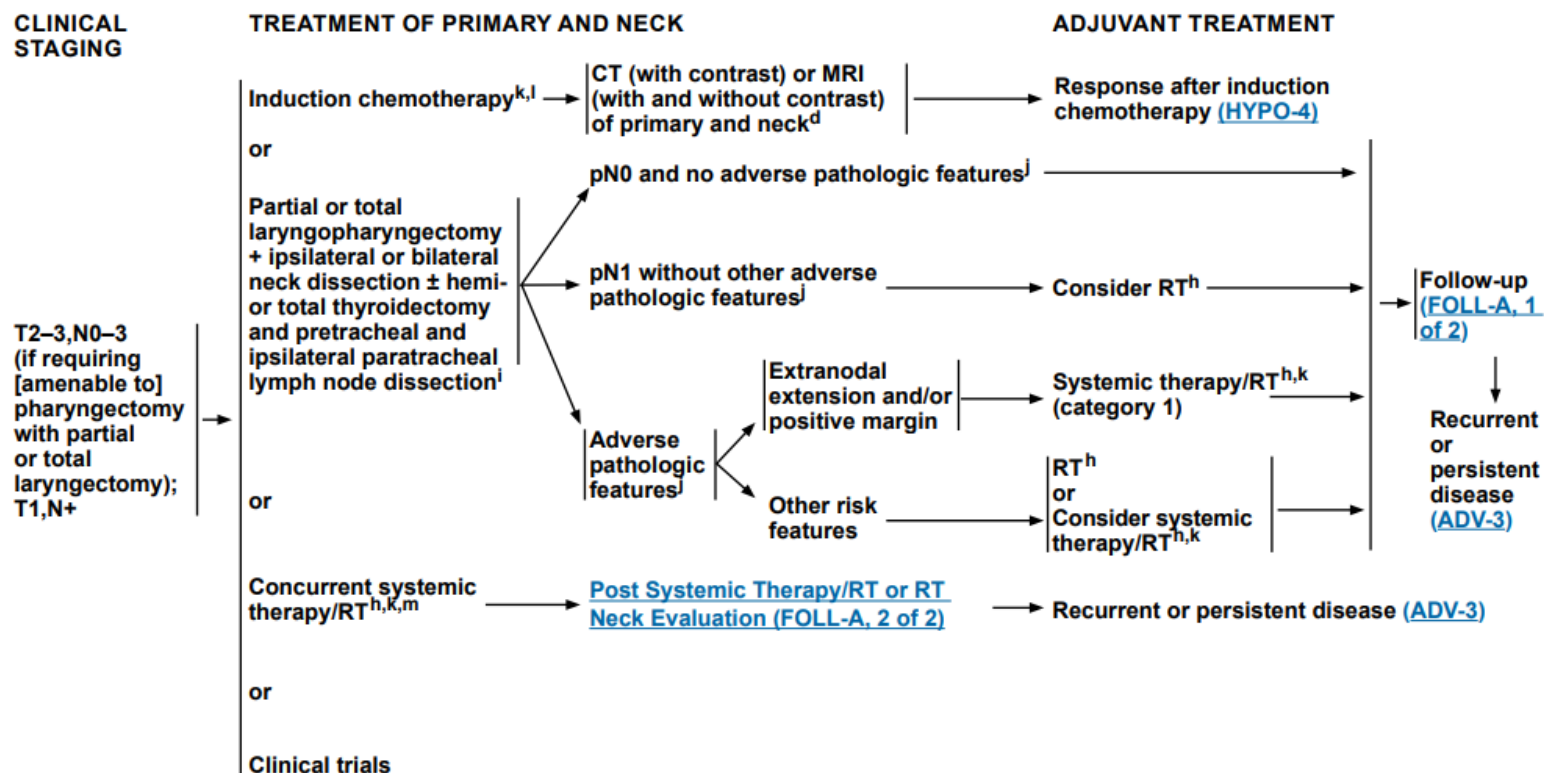
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Hypopharynx

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^d [Principles of Imaging \(IMG-A\)](#).

^h [Principles of Radiation Therapy \(HYPO-A\)](#).

ⁱ [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^l In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

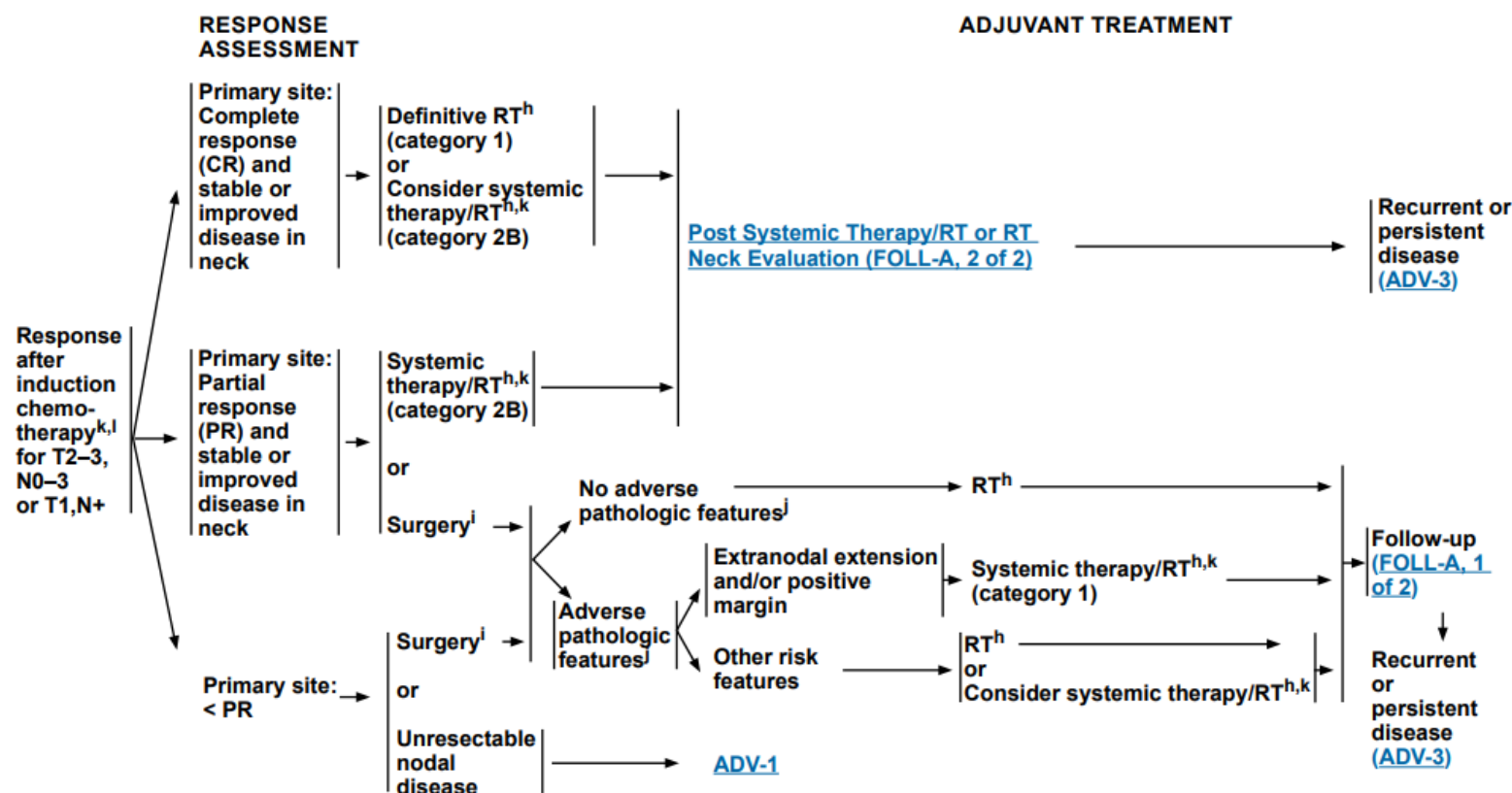
^m When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Hypopharynx



^h [Principles of Radiation Therapy \(HYPO-A\)](#).

ⁱ [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

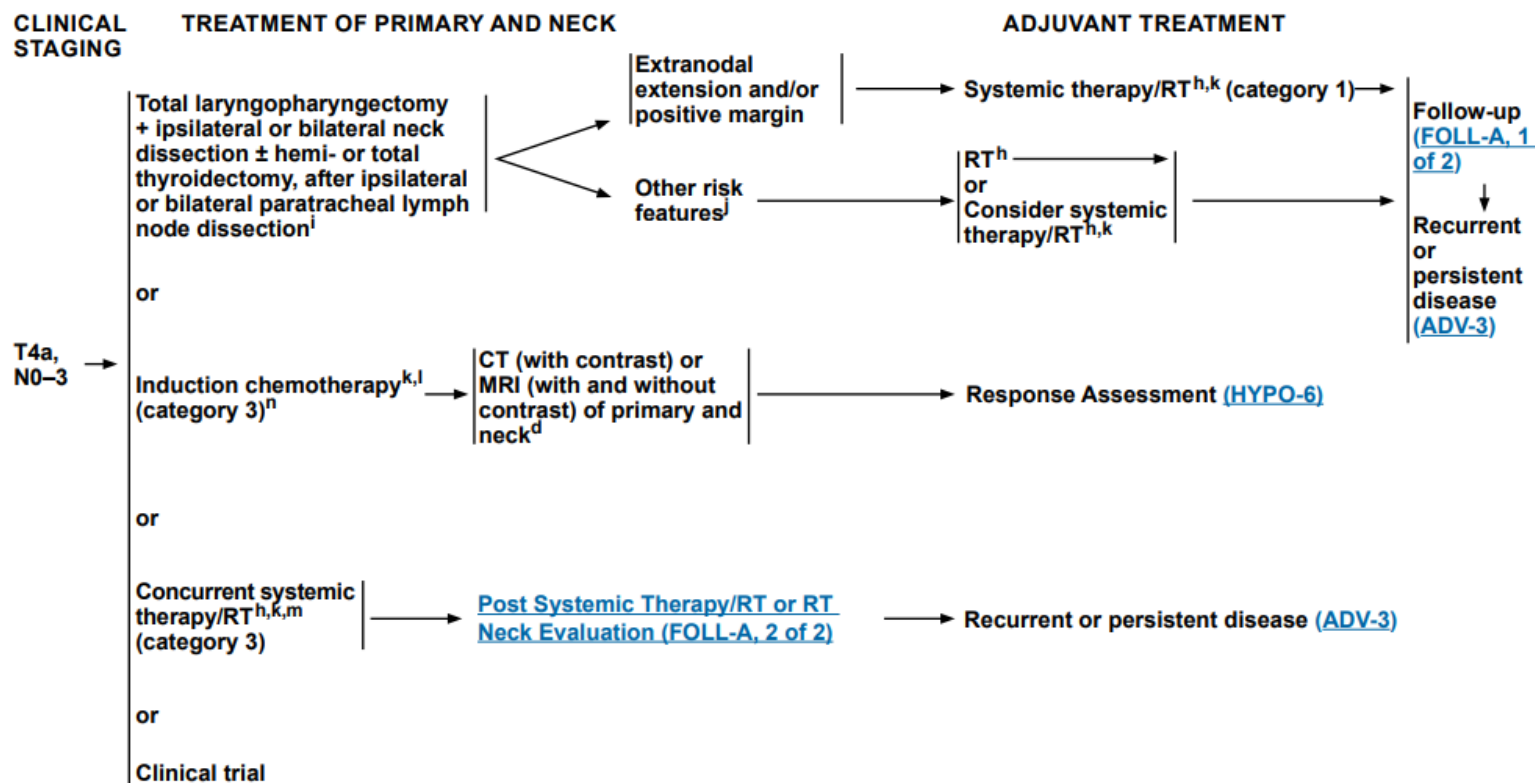
^l In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Hypopharynx

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^d [Principles of Imaging \(IMG-A\)](#).

^h [Principles of Radiation Therapy \(HYPO-A\)](#).

ⁱ [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

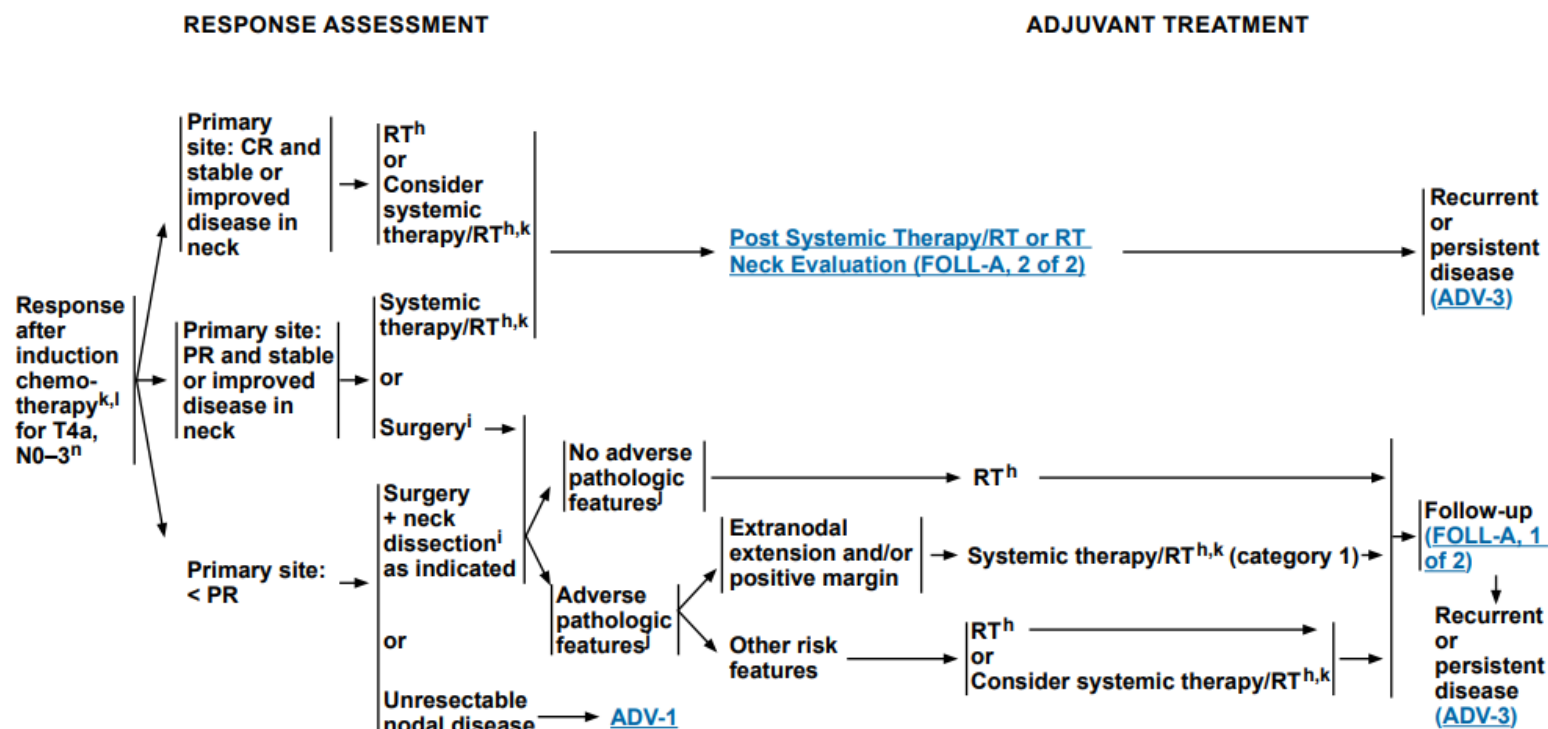
^l In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

^m When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

ⁿ See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^h [Principles of Radiation Therapy \(HYPO-A\)](#).

ⁱ [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^l In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

ⁿ See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY^{1,2}

DEFINITIVE:

RT Alone

• PTV

- ▶ **High risk:** Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]
 - ◊ **Fractionation:**
 - 66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–7 weeks^{3,4}
 - 69.96 Gy (2.12 Gy/fraction) daily Monday–Friday in 6–7 weeks
 - Concomitant boost accelerated RT:
 - 72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)
 - 66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)
 - Hyperfractionation: 81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction, twice daily)
- ▶ **Low to intermediate risk:** Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁵

CONCURRENT SYSTEMIC THERAPY/RT:^{6,7}

• PTV

- ▶ **High risk:** Typically 70 Gy (2.0 Gy/fraction)
- ▶ **Low to intermediate risk:** 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁵

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² Particular attention to speech and swallowing is needed during therapy.

³ For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

⁴ Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1333–1338.

⁵ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁶ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁷ Based on published data, concurrent systemic therapy/RT most commonly uses conventional fractionation at 2.0 Gy per fraction to a typical dose of 70 Gy in 7 weeks with single-agent cisplatin given every 3 weeks at 100 mg/m²; 2–3 cycles of chemotherapy are used depending on the radiation fractionation scheme (RTOG 0129) (Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35). When carboplatin and 5-FU are used, the recommended regimen is standard fractionation plus 3 cycles of chemotherapy [Bourhis J, Sire C, Graff P, 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;13:145–153]. Other fraction sizes (eg, 1.8 Gy, conventional), multiagent chemotherapy, other dosing schedules of cisplatin, or altered fractionation with chemotherapy are efficacious, and there is no consensus on the optimal approach. In general, the use of concurrent systemic therapy/RT carries a high toxicity burden; multiagent chemotherapy will likely further increase the toxicity burden. For any systemic therapy/RT approach, close attention should be paid to published reports for the specific chemotherapy agent, dose, and schedule of administration. Systemic therapy/RT should be performed by an experienced team and should include substantial supportive care.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

HYPO-A
1 OF 2



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY^{1,2}

POSTOPERATIVE:

RT or Concurrent Systemic Therapy/RT^{6,8-11}

• Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.

• PTV

- ▶ High risk: Adverse pathologic features such as positive margins (see footnote j on [HYPO-3](#))
 - ◊ 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction; daily Monday–Friday) in 6–6.5 weeks
- ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁵

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended.

¹ [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² Particular attention to speech and swallowing is needed during therapy.

⁵ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁶ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁸ Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

⁹ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

¹⁰ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.

¹¹ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

HYPO-A
2 OF 2



CLINICAL STAGING	TREATMENT OF PRIMARY AND NECK ⁱ	FOLLOW-UP
T1,N0,M0	Definitive RT to nasopharynx and elective RT ^j to neck	
T2,N0,M0	Definitive RT ^j ± concurrent systemic therapy ^k if high-risk features ^l	
T0 (EBV+) –2,N1,M0 or T3,N0,M0	Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} • Consider induction or adjuvant chemotherapy ^k if high-risk features ^l	Post Systemic Therapy/RT or RT Neck Evaluation (FOLL-A, 2 of 2)
T3–4,N1–3,M0 or Any T,N2–3,M0	Clinical trials (preferred) or Induction chemotherapy ^{k,m} followed by systemic therapy/RT ^{j,k} (preferred) (category 1) or Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} followed by adjuvant chemotherapy ^k or Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} (category 2B)	Recurrent or persistent disease (ADV-3)

ⁱ The recommendations are based on clinical trial data for those with EBV-associated nasopharynx cancer ([Discussion](#)).

^j [Principles of Radiation Therapy \(NASO-A\)](#).

^k [Systemic Therapy for Nasopharyngeal Cancers \(NASO-B\)](#).

^l High-risk features include bulky tumor volume, high serum EBV DNA copy number.

^m See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Guidelines Version 2.2024 Cancer of the Nasopharynx

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CLINICAL STAGING	TREATMENT OF PRIMARY AND NECK ⁱ	FOLLOW-UP
T1,N0,M0	Definitive RT to nasopharynx and elective RT ^j to neck	
T2,N0,M0	Definitive RT ^j ± concurrent systemic therapy ^k if high-risk features ^l	
T0 (EBV+) –2,N1,M0 or T3,N0,M0	Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} • Consider induction or adjuvant chemotherapy ^k if high-risk features ^l	Post Systemic Therapy/RT or RT Neck Evaluation (FOLL-A, 2 of 2)
T3–4,N1–3,M0 or Any T,N2–3,M0	Clinical trials (preferred) or Induction chemotherapy ^{k,m} followed by systemic therapy/RT ^{j,k} (preferred) (category 1) or Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} followed by adjuvant chemotherapy ^k or Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} (category 2B)	Recurrent or persistent disease (ADV-3)

ⁱ The recommendations are based on clinical trial data for those with EBV-associated nasopharynx cancer ([Discussion](#)).

^j [Principles of Radiation Therapy \(NASO-A\)](#).

^k [Systemic Therapy for Nasopharyngeal Cancers \(NASO-B\)](#).

^l High-risk features include bulky tumor volume, high serum EBV DNA copy number.

^m See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

DEFINITIVE:

RT Alone (for T1,N0 or patients who are not eligible to receive chemotherapy)

• PTV

- ▶ High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]
 - ◊ 70–70.2 Gy (1.8–2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 7–8 weeks^{2,3}
 - ◊ 69.96 Gy (2.12 Gy/fraction) daily Monday–Friday in 6–7 weeks⁴
- ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁵

CONCURRENT SYSTEMIC THERAPY/RT:⁶

(preferred for patients eligible for chemotherapy)

• PTV

- ▶ High risk: Typically 70–70.2 Gy (1.8–2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 7–8 weeks²
- ▶ Low to intermediate risk: 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁵

Hyperfractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: See [RAD-A](#) for irradiation dosing schedule.

IMRT is recommended for cancers of the nasopharynx to minimize dose to critical structures. Proton therapy can be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² Care should be taken to avoid critical neural structures; therefore, 1.8 Gy/fraction can be considered.

³ For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

⁴ Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard systemic therapy/RT for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol* 2012;13:172-180.

⁵ Suggest 44–50 Gy in sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁶ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SYSTEMIC THERAPY FOR NASOPHARYNGEAL CANCERS^a

- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, performance status [PS], goals of therapy).

Induction ^b /Sequential Systemic Therapy	Recurrent, Unresectable, Oligometastatic, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)
Preferred Regimens • Gemcitabine/cisplatin (category 1 for EBV-associated disease, category 2A for non-EBV-associated disease)¹ • Docetaxel/cisplatin/5-FU (dose-adjusted) (category 1 for EBV-associated disease, category 2A for non-EBV-associated disease)²⁻⁴ Other Recommended Regimens ▶ Cisplatin/5-FU⁵ ▶ Docetaxel/cisplatin (category 2B)⁶ ▶ Following induction, agents used with concurrent systemic therapy/RT typically include weekly cisplatin⁷ or carboplatin⁸	Preferred Regimens First-Line^d • Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{16,17} • Cisplatin/gemcitabine + toripalimab-tpzi (category 1)¹⁸ • Cisplatin/gemcitabine + other PD-1 inhibitor (eg, pembrolizumab or nivolumab)^{18,19,20} Subsequent-Line • Toripalimab-tpzi (if disease progression on or after platinum-containing therapy)²¹ Other Recommended Regimens First-Line^d • Combination Therapy ▶ Cisplatin/5-FU^{22,23} ▶ Cisplatin or carboplatin/docetaxel²⁴ or paclitaxel²² ▶ Carboplatin/cetuximab²⁵ ▶ Gemcitabine/carboplatin¹ • Single Agents ▶ Cisplatin^{26,27} ▶ Carboplatin²⁸ ▶ Paclitaxel²⁹ ▶ Docetaxel^{30,31} ▶ 5-FU²⁷ ▶ Methotrexate^{23,32} ▶ Gemcitabine³³ ▶ Capecitabine³⁴ Subsequent-Line • Immunotherapy ▶ Nivolumab if previously treated, recurrent or metastatic non-keratinizing disease (category 2B)^{35,36} ▶ Pembrolizumab if previously treated, PD-L1–positive, recurrent or metastatic disease (category 2B)³⁷ Useful in Certain Circumstances • Pembrolizumab (for tumor mutational burden-high [TMB-H] tumors [≥10 mut/Mb])³⁶
Systemic Therapy/RT Followed by Adjuvant Chemotherapy	
Preferred Regimens • Cisplatin + RT followed by cisplatin/5-FU^{7,9} Other Recommended Regimens • Cisplatin + RT followed by carboplatin/5-FU¹⁰ • Cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy^{c,11} • Cisplatin + RT followed by capecitabine (for T4,N1–3 or any T,N2–3) (category 2B)¹² Useful in Certain Circumstances • If cisplatin ineligible or intolerant, carboplatin may be used as an alternative: ▶ Carboplatin + RT followed by carboplatin/5-FU^{8,13}	
Reirradiation + Concurrent Systemic Therapy	
• Platinum-based regimens (eg, cisplatin, or carboplatin only if cisplatin ineligible/intolerant)^{14,15}	

^a The recommendations are based on clinical trial data for those with EBV-associated nasopharynx cancer.

^b The categories of evidence and consensus for induction therapy vary depending on site (see disease-specific site in the [Head and Neck Table of Contents](#)).

^c Use of cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy is a category 2B recommendation for stage T3–4,N1–3,M0 or any T,N2–3,M0 disease; it is a category 2A recommendation for all other stages when indicated.

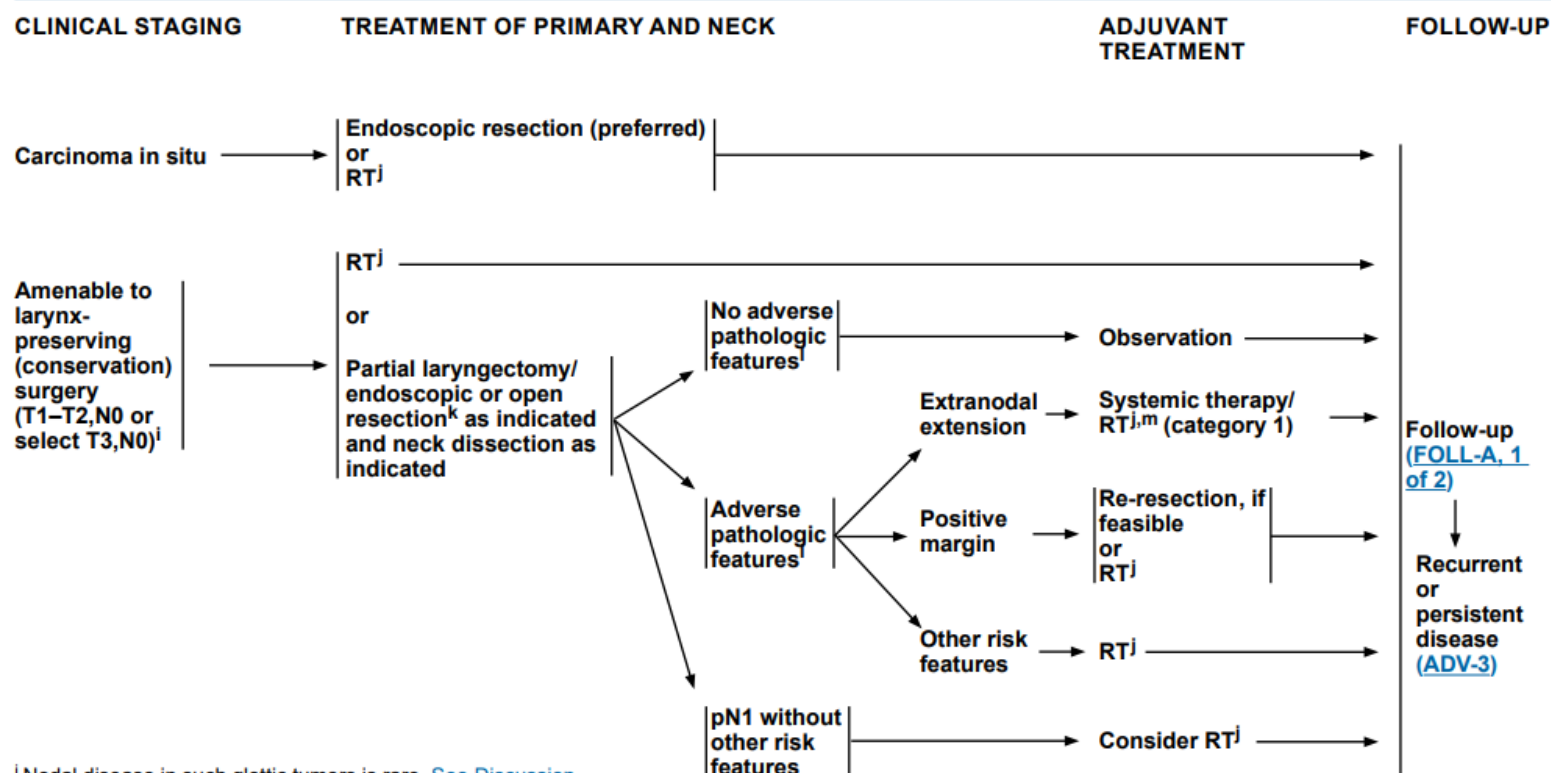
^d If not previously used, these regimens may be considered in subsequent-line therapy as other recommended regimens.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

References

NASO-B
1 OF 3



ⁱ Nodal disease in such glottic tumors is rare. [See Discussion.](#)

^j [Principles of Radiation Therapy \(GLOT-A\).](#)

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\).](#)

^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion, and subglottic extension ([Discussion](#)).

^m [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\).](#)

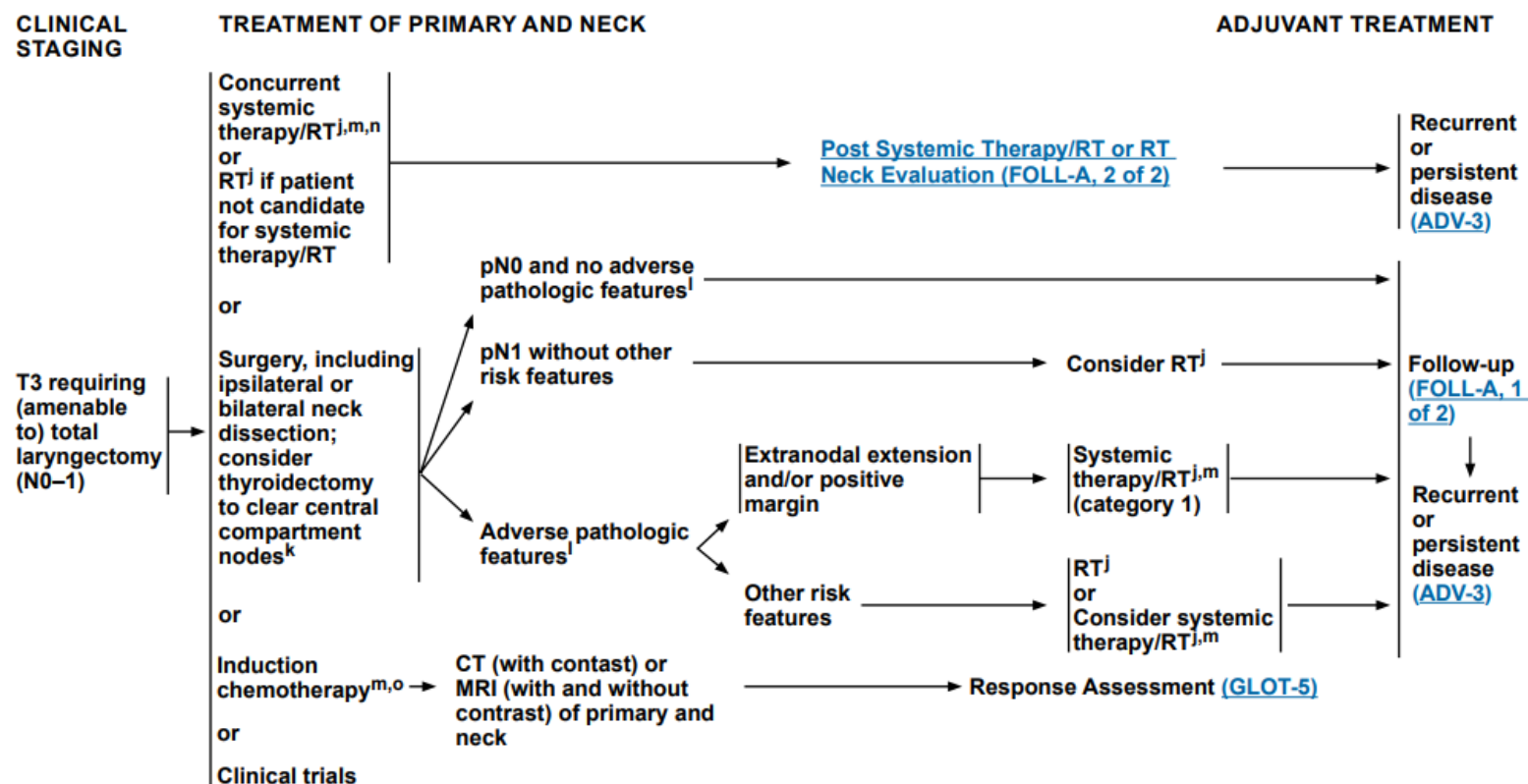
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

GLOT-2



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Glottic Larynx



^j [Principles of Radiation Therapy \(GLOT-A\)](#).

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion, and subglottic extension ([Discussion](#)).

^m [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

ⁿ When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^o See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

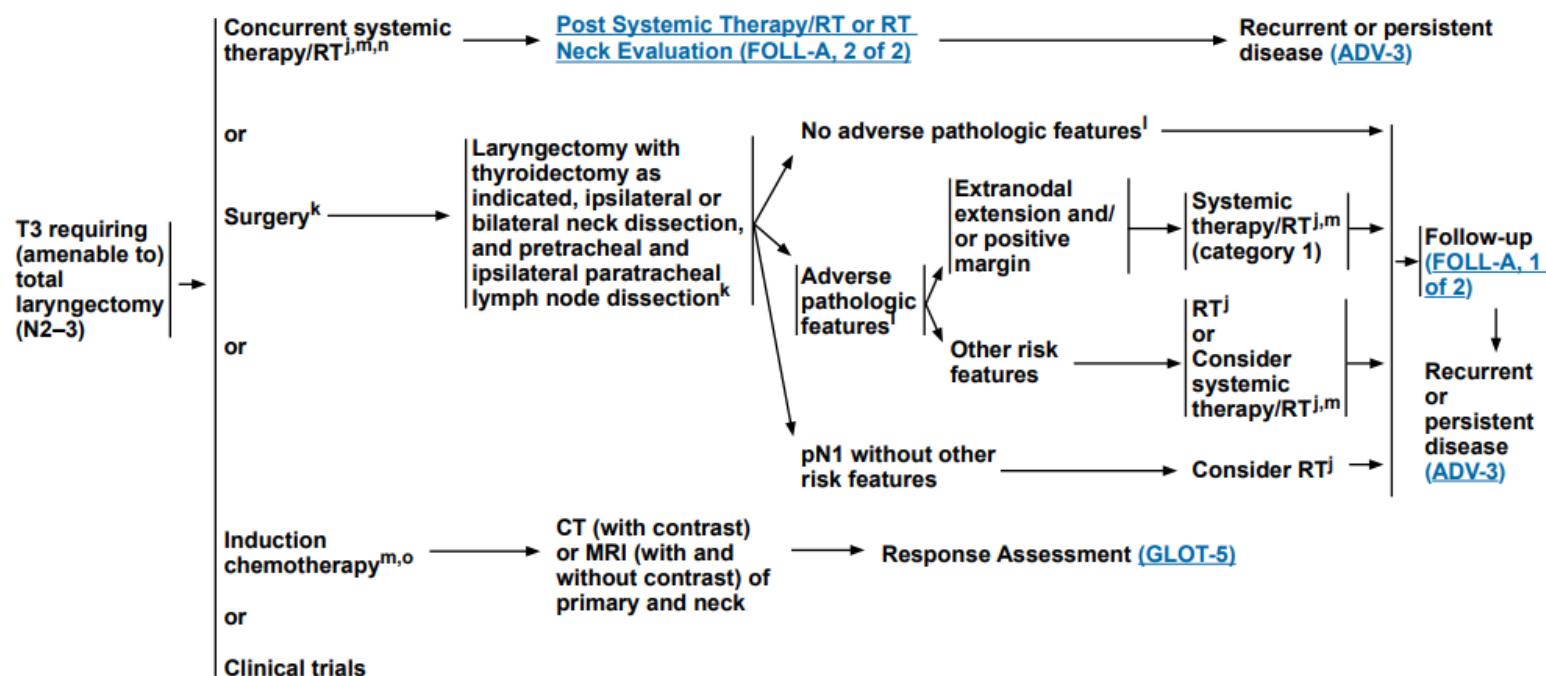
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

GLOT-3

CLINICAL STAGING

TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

ADJUVANT TREATMENT



^j [Principles of Radiation Therapy \(GLOT-A\)](#).

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion, and subglottic extension ([Discussion](#)).

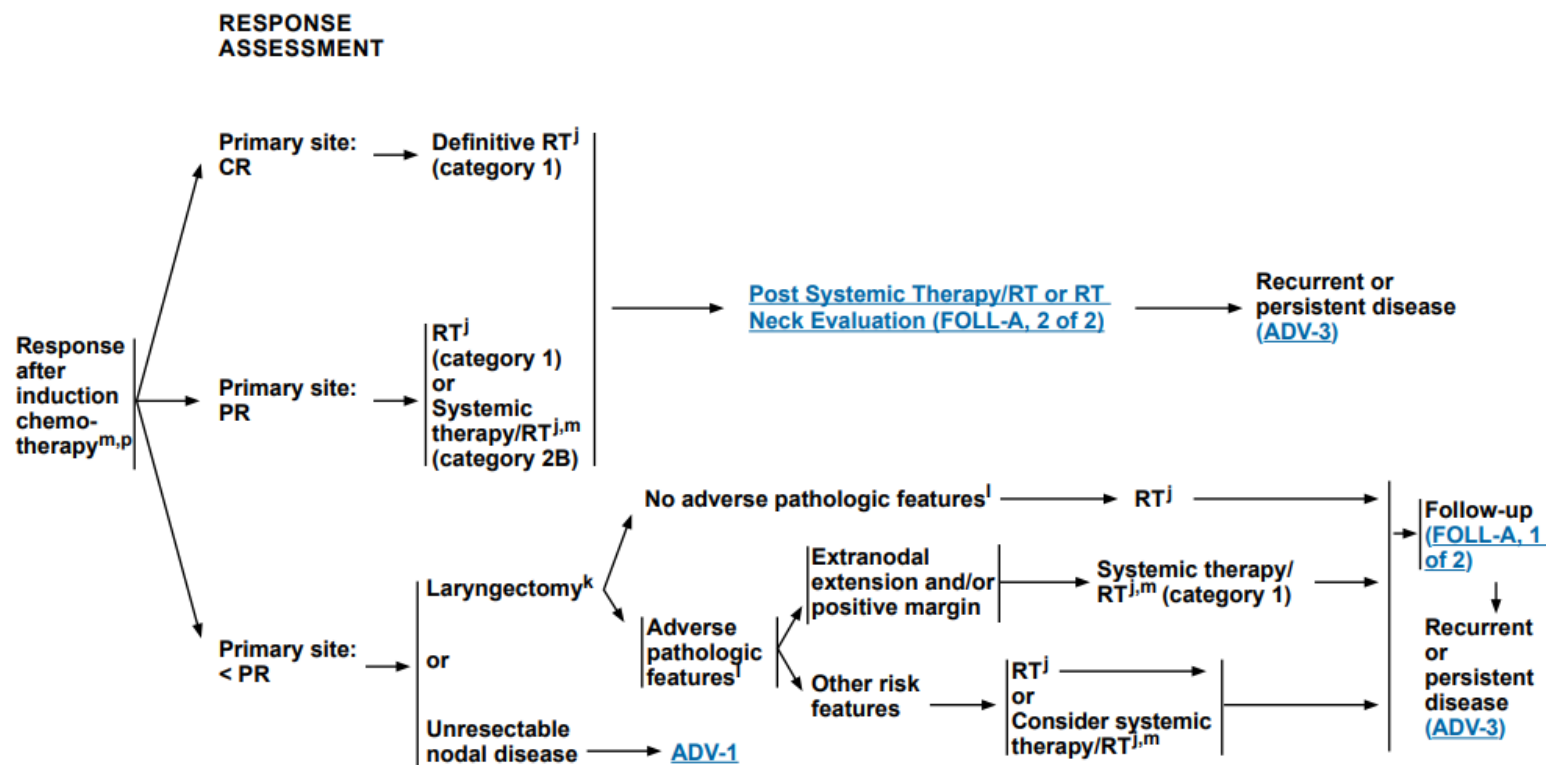
^m [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

ⁿ When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^o See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^j [Principles of Radiation Therapy \(GLOT-A\)](#).

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

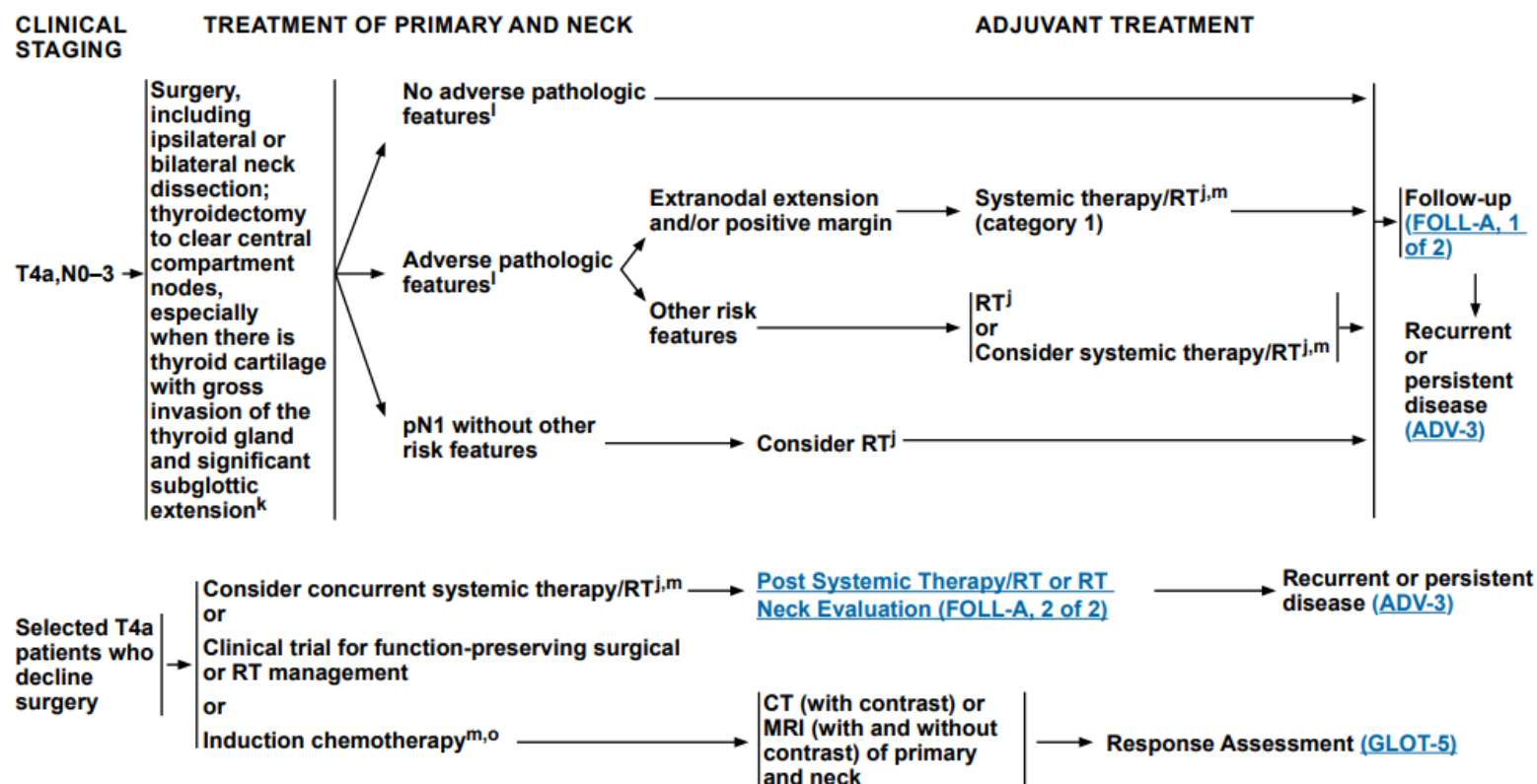
^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion, and subglottic extension ([Discussion](#)).

^m [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^p In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^j [Principles of Radiation Therapy \(GLOT-A\)](#).

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion, and subglottic extension ([Discussion](#)).

^m [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^o See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Glottic Larynx

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

DEFINITIVE:

RT Alone

- Tis,N0: 60.75 Gy (2.25 Gy/fraction) to 66 Gy (2.0 Gy/fraction)
- T1,N0:
 - ▶ 63 Gy (2.25 Gy/fraction, preferred) to 66 Gy (2.0 Gy/fraction)
or
 - ▶ 50 Gy (3.12 Gy/fraction) to 52 Gy (3.28 Gy/fraction)²
- T2,N0: 65.25 (2.25 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction)
- ≥T2,N1:
 - ▶ PTV
 - ◊ High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]
 - Fractionation: 66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–7 weeks³
 - Concomitant boost accelerated RT:
 - 72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)
 - 66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)
 - Hyperfractionation: 79.2–81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction, twice daily)
 - ◊ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended.

CONCURRENT SYSTEMIC THERAPY/RT:^{5,6}

• PTV

- ▶ High risk: Typically 70 Gy (2.0 Gy/fraction)
- ▶ Low to intermediate risk: 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

¹ See Principles of Radiation Techniques (RAD-A) and Discussion.

² Gowda RV, Henk JM, Mais KL, et al. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. Radiother Oncol 2003;68:105-111.

³ For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁵ Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers (SYST-A).

⁶ Based on published data, concurrent systemic therapy/RT most commonly uses conventional fractionation at 2.0 Gy per fraction to a typical dose of 70 Gy in 7 weeks with single-agent cisplatin given every 3 weeks at 100 mg/m²; 2–3 cycles of chemotherapy are used depending on the radiation fractionation scheme (RTOG 0129) (Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363:24-35). When carboplatin and 5-FU are used, then the recommended regimen is standard fractionation plus 3 cycles of chemotherapy (Bourhis J, Sire C, Graff P, 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;13:145-153). Other fraction sizes (eg, 1.8 Gy, conventional), multiagent chemotherapy, other dosing schedules of cisplatin, or altered fractionation with chemotherapy are efficacious, and there is no consensus on the optimal approach. In general, the use of concurrent systemic therapy/RT carries a high toxicity burden; multiagent chemotherapy will likely further increase the toxicity burden. For any systemic therapy/RT approach, close attention should be paid to published reports for the specific chemotherapy agent, dose, and schedule of administration. Systemic therapy/RT should be performed by an experienced team and should include substantial supportive care.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

POSTOPERATIVE:

RT or Concurrent Systemic Therapy/RT^{5,7-10}

- Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.
- PTV
 - ▶ High risk: Adverse pathologic features such as positive margins (see footnote 1 on [GLOT-3](#)).
 - ◊ 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks
 - ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁵ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁷ Bernier J, Dornier C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.

⁸ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.

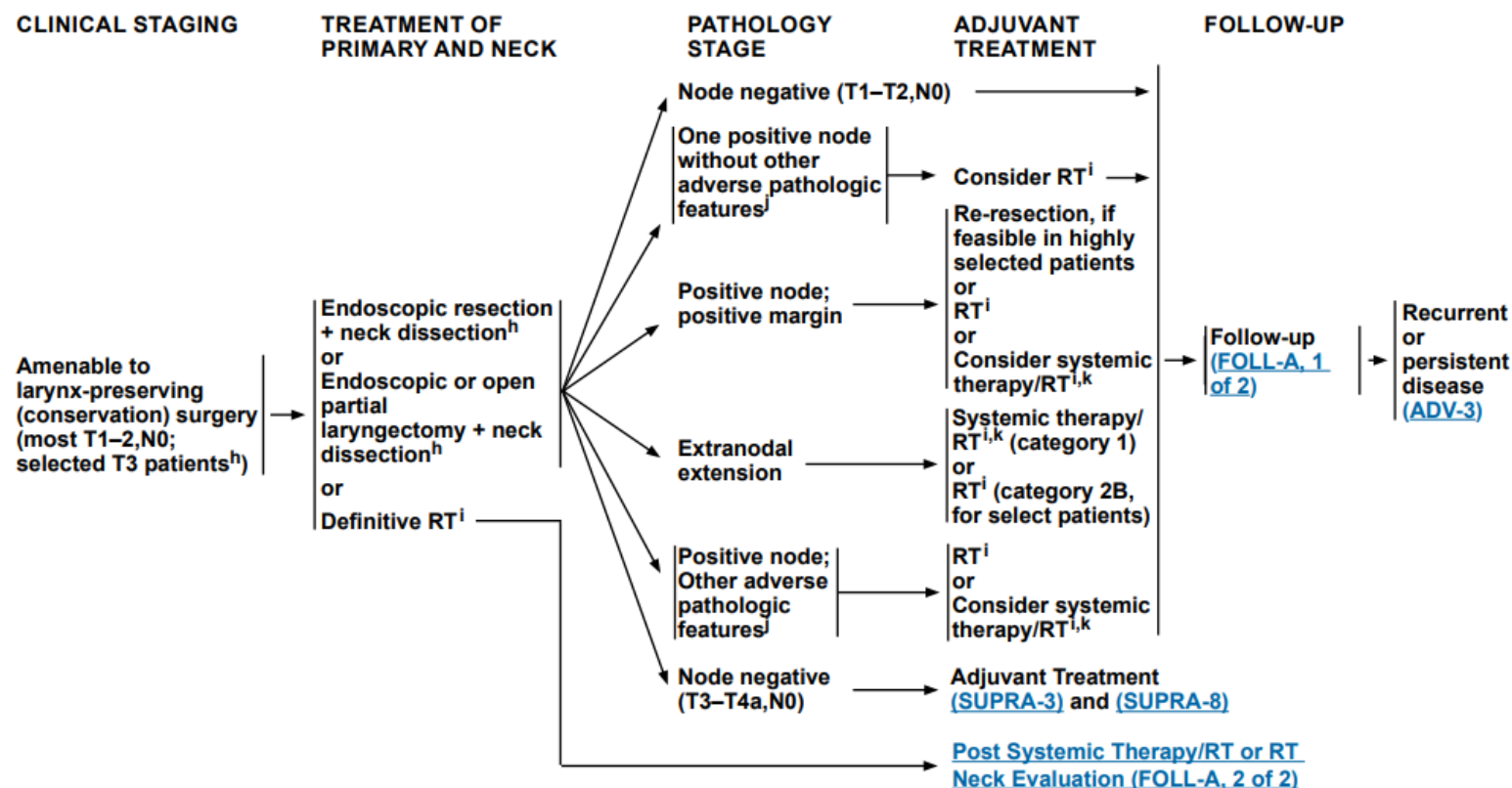
⁹ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27:843-850.

¹⁰ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1198-1205.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

GLOT-A
2 OF 2



^h [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

ⁱ [Principles of Radiation Therapy \(SUPRA-A\)](#).

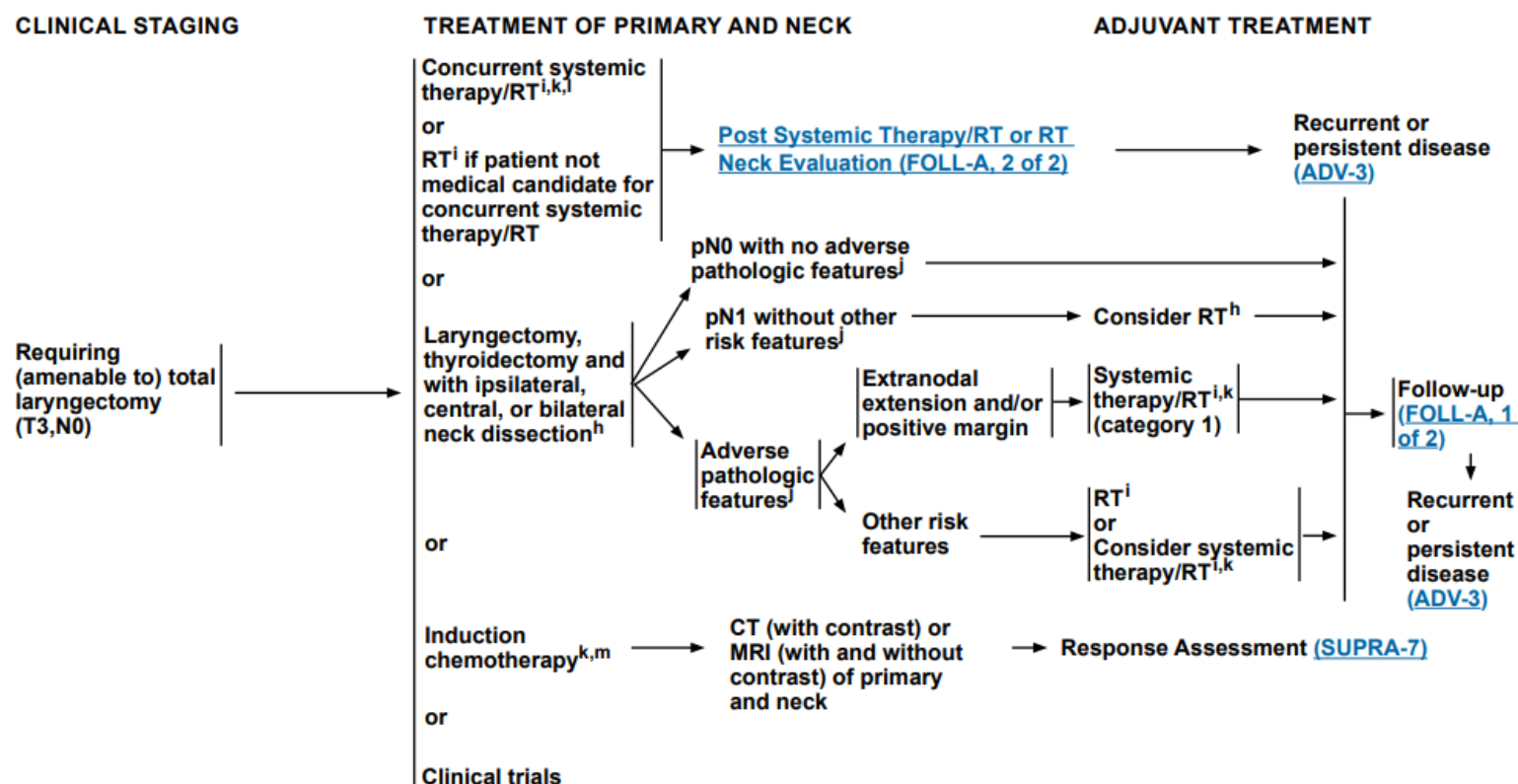
^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUPRA-2



^h Principles of Surgery (SURG-A).

ⁱ Principles of Radiation Therapy (SUPRA-A).

^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion (Discussion).

^k Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers (SYST-A).

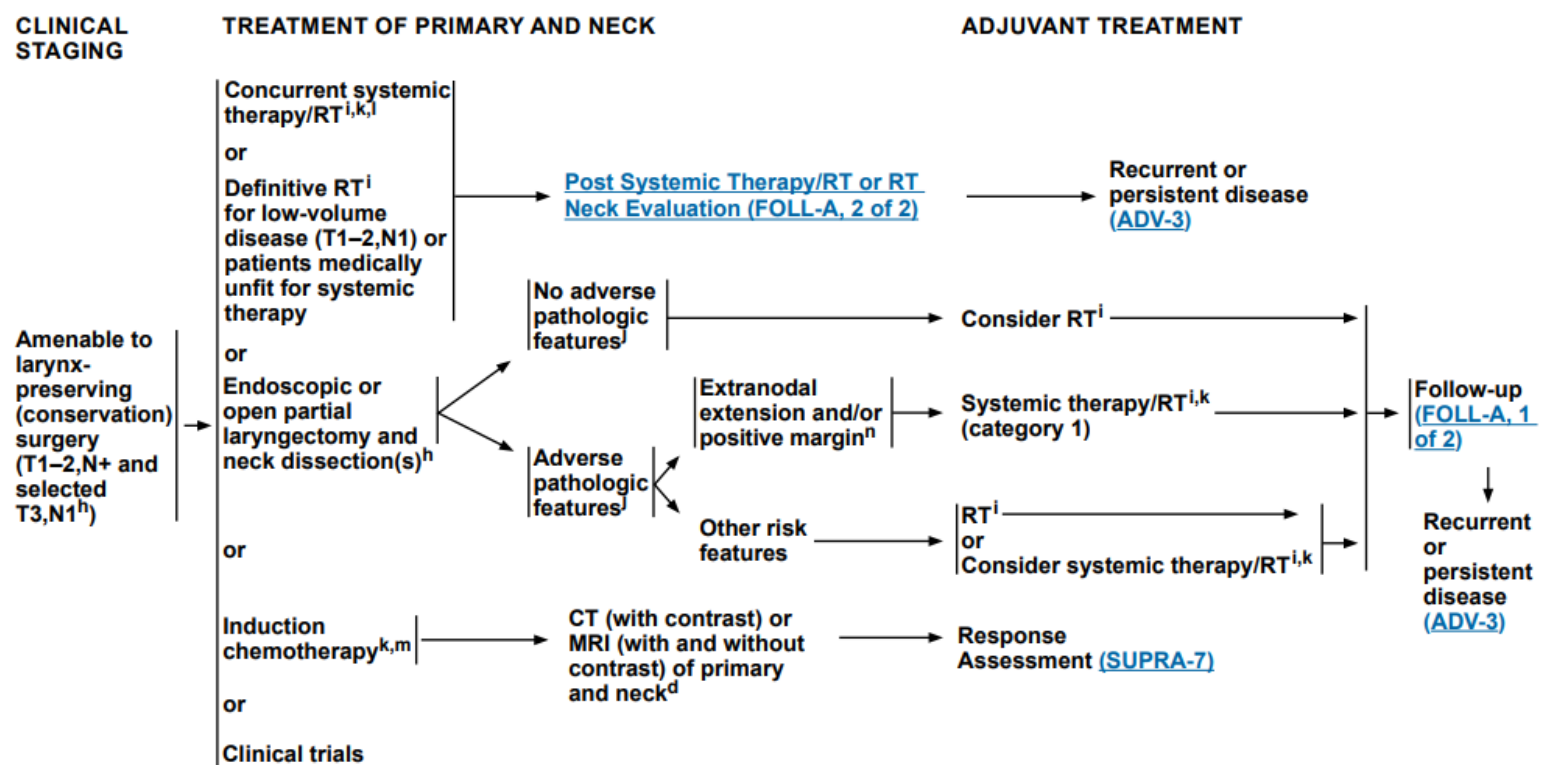
^l When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers (SYST-A).

^m See Discussion on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUPRA-3



^d [Principles of Imaging \(IMG-A\)](#).

^h [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

ⁱ [Principles of Radiation Therapy \(SUPRA-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^l When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^m See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

ⁿ In highly select patients, re-resection (if negative margins are feasible and can be achieved without total laryngectomy) where it would potentially change the subsequent indication for chemotherapy.

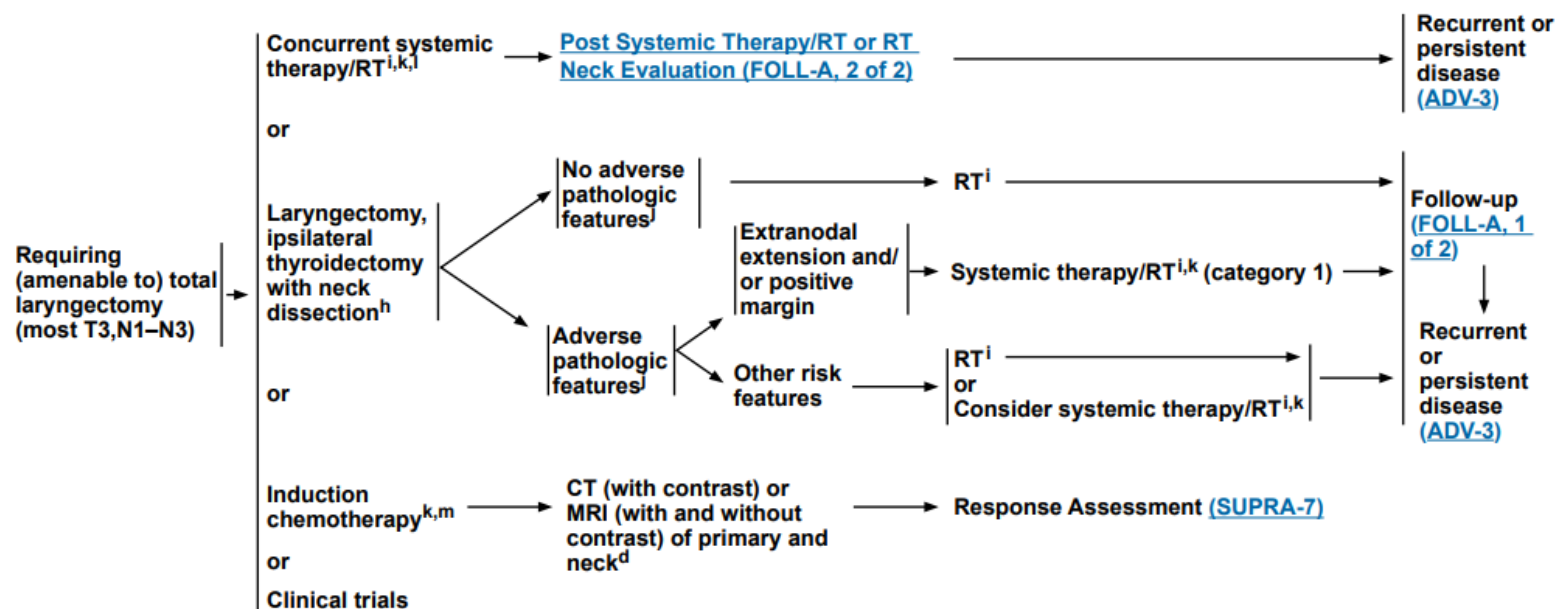
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CLINICAL STAGING

TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

ADJUVANT TREATMENT



^d [Principles of Imaging \(IMG-A\)](#).

^h [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

ⁱ [Principles of Radiation Therapy \(SUPRA-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

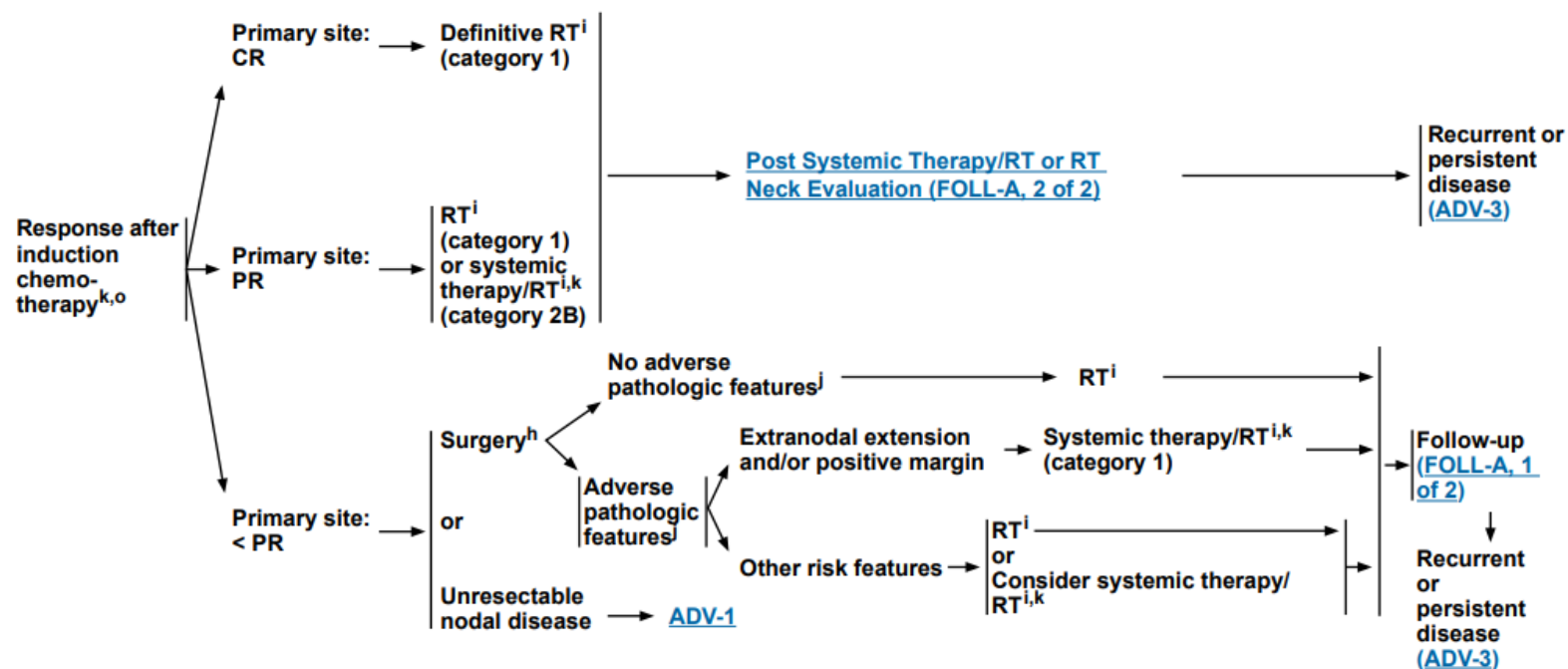
^l When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). [See Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^m See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

RESPONSE ASSESSMENT



^h [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

ⁱ [Principles of Radiation Therapy \(SUPRA-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^o In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

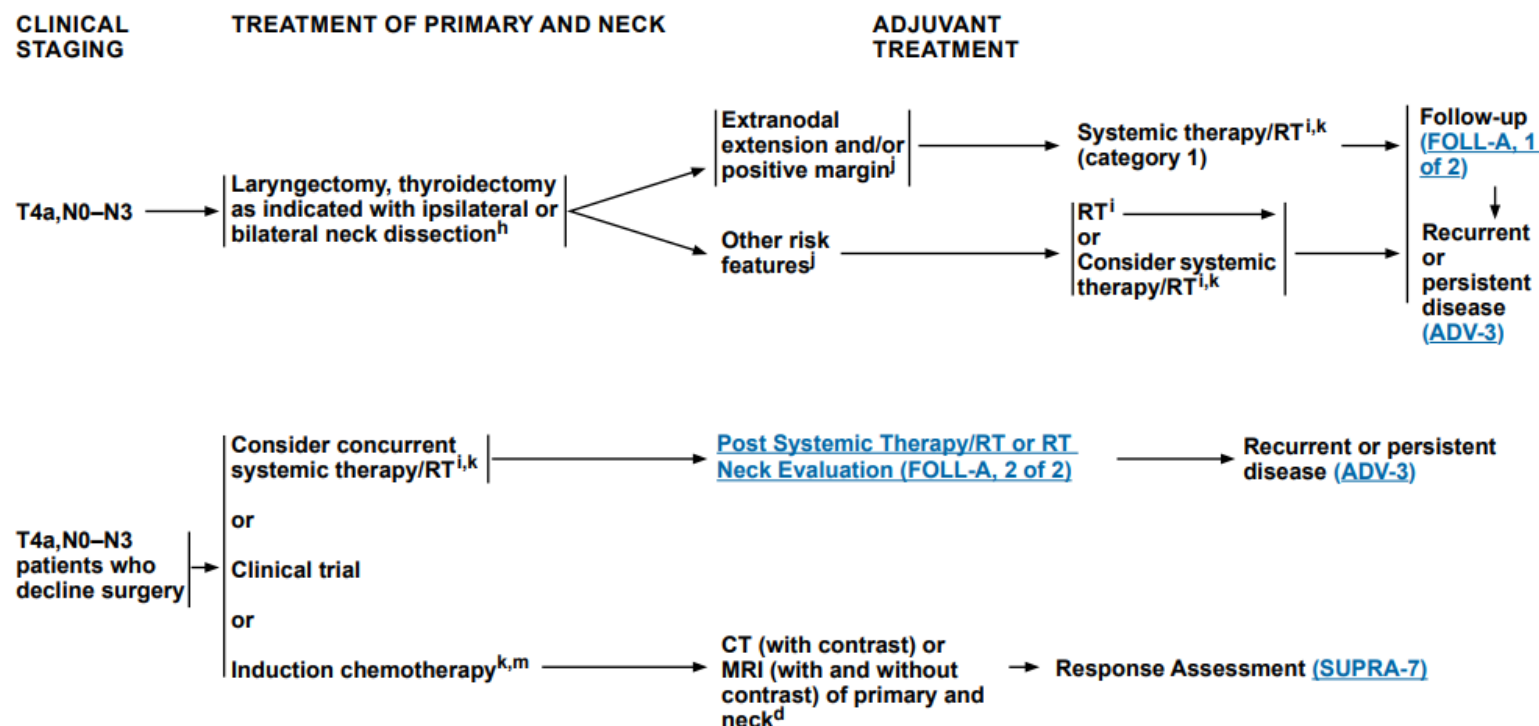
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Supraglottic Larynx

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^d [Principles of Imaging \(IMG-A\)](#).

^h [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

ⁱ [Principles of Radiation Therapy \(SUPRA-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^m See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUPRA-8



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

DEFINITIVE:

RT Alone

- T1–3,N0–1: 66–70 Gy conventional (2.0 Gy/fraction)²
- PTV
 - ▶ High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]
 - ◊ Fractionation: 66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–7 weeks³
 - ◊ Concomitant boost accelerated RT:
 - 72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)
 - 66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)
 - ◊ Hyperfractionation: 79.2–81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction twice daily)
 - ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

CONCURRENT SYSTEMIC THERAPY/RT:^{5,6}

• PTV

- ▶ High risk: Typically 70 Gy (2.0 Gy/fraction)
- ▶ Low to intermediate and low risk: 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended. Use of proton therapy is an area of active investigation. Proton therapy may be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² For select T1–2,N0 tumors, accelerated fractionation may be used.

³ For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁵ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁶ Based on published data, concurrent systemic therapy/RT most commonly uses conventional fractionation at 2.0 Gy per fraction to a typical dose of 70 Gy in 7 weeks with single-agent cisplatin given every 3 weeks at 100 mg/m²; 2–3 cycles of chemotherapy are used depending on the radiation fractionation scheme (RTOG) (Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35). When carboplatin and 5-FU are used, the recommended regimen is standard fractionation plus 3 cycles of chemotherapy [Bourhis J, Sire C, Graff P, 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;13:145–153]. Other fraction sizes (eg, 1.8 Gy, conventional), multiagent chemotherapy, other dosing schedules of cisplatin, or altered fractionation with chemotherapy are efficacious, and there is no consensus on the optimal approach. In general, the use of concurrent systemic therapy/RT carries a high toxicity burden; multiagent chemotherapy will likely further increase the toxicity burden. For any systemic therapy/RT approach, close attention should be paid to published reports for the specific chemotherapy agent, dose, and schedule of administration. Systemic therapy/RT should be performed by an experienced team and should include substantial supportive care.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUPRA-A
1 OF 2

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

POSTOPERATIVE:

RT or Concurrent Systemic Therapy/RT^{5,7-10}

• Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.

• PTV

▶ High risk: Adverse pathologic features such as positive margins (see footnote j on [SUPRA-3](#)).

◊ 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks

▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread

◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended. Use of proton therapy is an area of active investigation.

Proton therapy may be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁵ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁷ Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

⁸ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

⁹ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.

¹⁰ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUPRA-A
2 OF 2

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR NON-NASOPHARYNGEAL CANCERS

(Oral Cavity [including mucosal lip], Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, and Occult Primary)

- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy). Next-generation sequencing (NGS) genomic profiling, including testing for combined positive score (CPS), may be considered to guide patient treatment options, including clinical trials.
- The preferred chemoradiotherapy approach for fit patients with locally advanced disease remains concurrent cisplatin and radiotherapy.
- Cisplatin-based induction chemotherapy can be used, followed by radiation-based locoregional treatment (ie, sequential chemoRT). However, an improvement in overall survival with the incorporation of induction chemotherapy compared to proceeding directly to state-of-the-art concurrent chemoRT (cisplatin preferred, category 1) has not been established in randomized studies.
- Cisplatin-based induction chemotherapy followed by high-dose, every-3-week cisplatin chemoradiotherapy is associated with toxicity concerns.^{1,2}
- After induction chemotherapy, multiple options can be used for the radiation-based portion of therapy, including radiotherapy alone, particularly for patients with CR after induction chemotherapy.

Primary Systemic Therapy + Concurrent RT
Preferred Regimens • High-dose cisplatin (category 1)^{3,4} • Carboplatin/infusional 5-FU (category 1)^{5,6} Other Recommended Regimens • Weekly cisplatin (40 mg/m²)^{7,8} • Carboplatin/paclitaxel (category 2B)⁹ Useful in Certain Circumstances • Docetaxel (if cisplatin ineligible)¹⁰ • 5-FU/hydroxyurea (category 2B)¹¹ • Cetuximab (category 2B)¹² • Cisplatin/infusional 5-FU (category 2B)¹³ • Cisplatin/paclitaxel (category 2B)¹¹ Select ethmoid/maxillary sinus cancers (ie, small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC with neuroendocrine features): • Carboplatin/etoposide ± concurrent RT¹⁴ • Cisplatin/etoposide ± concurrent RT^{14,15} • Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine¹⁶ (followed by RT-based treatment) (category 2B)

Induction ^a /Sequential Systemic Therapy
Preferred Regimens • Docetaxel/cisplatin/5-FU¹⁷⁻²⁰ (category 1 if induction is chosen) Other Recommended Regimens • Paclitaxel/cisplatin/infusional 5-FU²¹ Useful in Certain Circumstances • Carboplatin/paclitaxel/cetuximab²² (category 2B) For Newly Diagnosed T3, T4a Ethmoid Sinus Tumor • Etoposide/cisplatin (category 2B) • Docetaxel/cisplatin/fluorouracil (category 2B).
Systemic Therapy/RT Following Induction Therapy, or Combination Chemotherapy for Recurrent/Persistent Disease ^{2,23,24}
Preferred Regimens • Weekly carboplatin + concurrent RT • Weekly cisplatin (category 2B) + concurrent RT Useful in Certain Circumstances Regimens • Weekly cetuximab + concurrent RT

Postoperative Systemic Therapy/RT
Preferred Regimens • Cisplatin (category 1 for high-risk^b non-oropharyngeal cancers)²⁵⁻³⁰ Other Recommended Regimens • None Useful in Certain Circumstances • Docetaxel (if cisplatin ineligible)¹⁰ • Docetaxel/cetuximab (category 2B)³¹ (if cisplatin ineligible and extranodal extension and/or positive margins)

[Regimens for Recurrent, Unresectable, or Metastatic Disease](#)

^a The categories of evidence and consensus for induction therapy vary depending on site. See disease-specific site in the [Head and Neck Table of Contents](#).

^b Adverse pathologic features: extranodal extension and/or positive margins or close margins.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

References

SYST-A
1 OF 4

Alberta Health Service, 2022 [1].

Laryngeal cancer, version 1.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Gremium bestehend aus verschiedenen Fachdisziplinen ohne Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and Cochrane Database of Systematic Reviews were searched from 2000 to December 2020
- The ECRI Guidelines Trust[®] and Canadian Partnership Against Cancer Guidelines Database were also searched from 2008 to December 2020 for guidelines on laryngeal cancer.

LoE

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

GoR

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Empfehlungen

Advanced Glottic Cancer^{3, 4, 12}

Advanced glottic tumours have significant functional impacts on airway, voice, and swallowing. There is also increased risk of nodal metastasis.

Table 2. Summary of Treatment Options for Advanced Glottic Cancer (Level of Evidence II Strength of Recommendation B)

T3Nx : RT + chemotherapy, salvage surgery for residual or recurrence, OR total laryngectomy with neck dissection.

- Recommend: T3 tumours with bulky or transglottic disease may be considered for total laryngectomy with neck dissection.
- Post-operative radiation is recommended in patients with adverse features

T4aNx: Total laryngectomy ± Chemoradiotherapy

Systemic Therapy Combined with Radiotherapy for Curative-Intent HNSCC:

Standard chemotherapy regimens include:

- Cisplatin (100 mg / m²) on days 1, 21, 43 when combined with radiation
- Alternative cisplatin delivery schedule daily (6mg/m²), weekly (40mg/m²) or cetuximab (400/250 mg/m²) could be considered for the patients in which bolus cisplatin (100 mg/m²) would be contraindicated or poorly tolerated¹³.
- Induction chemotherapy (i.e. TPF) is an option for individuals who otherwise would require total laryngectomy, however based on the results of the RTOG 91-11 demonstrating improved laryngeal preservation rates with concurrent administration, induction therapy is not preferred¹⁸.

Maghami E et al., 2020 [7].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing physicians and other health care providers on the diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck (SCCUP).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2008-2019

LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- *Strength of recommendations.* The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

Diagnostic and Therapeutic Surgical Procedures:

- Recommendation 2.1: Patients should undergo a complete operative upper aerodigestive tract evaluation of mucosal sites at risk (oral cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, and larynx), including directed biopsy of any suspicious areas. Random biopsies of nonsuspicious areas have a low yield and should not be performed. Intraoperative advanced visualization techniques may be used to investigate potential primary sites for targeted biopsy (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.2: For patients with unilateral lymphadenopathy, if a primary site is not confirmed on initial evaluation, the surgeon should perform ipsilateral palatine tonsillectomy. If palatine tonsillectomy fails to identify a primary, ipsilateral lingual tonsillectomy may be performed. Bilateral palatine tonsillectomy may be considered according to clinical suspicion, at the discretion of the surgeon (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.3: For patients with bilateral lymphadenopathy, if a primary site is not confirmed on endoscopic examination, the surgeon may perform unilateral lingual tonsillectomy on the side with the greater nodal burden and may perform contralateral lingual tonsillectomy if the ipsilateral procedure fails to identify a primary. Bilateral palatine tonsillectomy after bilateral lingual tonsillectomy should be avoided (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.4: For patients in whom the primary tumor is identified during operative upper aerodigestive tract evaluation and definitive surgical management is intended (including neck dissection), clinicians should make every effort to resect the identified primary using transoral techniques to a negative surgical margin (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.5: Tissue specimens from suspected primary sites (biopsies, palatine and lingual tonsillectomies) should be entirely submitted for histologic examination. Resection specimens should be anatomically oriented by the surgeon, and margin

evaluation should be performed. p16 immunohistochemistry may aid in evaluation of atypical or cauterized tissue for HPV-related SCC (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

- **Recommendation 2.6:** Intraoperative frozen section of biopsies of suspicious primary sites may be performed to confirm the presence of tumor prior to resection. Intraoperative frozen section evaluation of palatine or lingual tonsillectomy specimens should be performed when the primary tumor remains clinically undetected. The tissue should be entirely submitted for frozen section examination. Resection specimens should be anatomically oriented by the surgeon, and margin evaluation should be performed intraoperatively (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Surgical Considerations

- **Recommendation 3.1:** For unilateral, small-volume neck disease, either definitive surgery or radiotherapy may be offered after multidisciplinary discussion (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- **Recommendation 3.2:** For small-volume bilateral neck disease with no clinical evidence of extranodal extension, either definitive surgery (with or without adjuvant therapy) or radiotherapy (with or without concurrent chemotherapy) may be offered after multidisciplinary discussion (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- **Recommendation 3.3:** Large-volume bilateral neck disease and/or gross (macroscopic) extranodal extension (ENE) favor definitive chemoradiotherapy, given the possible increased morbidity of extensive bilateral neck dissection and increased likelihood of trimodality therapy in such cases (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- **Recommendation 3.4:** When primary surgery is planned, levels IIA, III, and IV should be routinely dissected in cases when an oropharyngeal primary is suspected or confirmed for SCCUP. Additional nodal basins should be considered for dissection depending on the extent of nodal burden (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Radiotherapy

- **Recommendation 4.1:** Patients receiving radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy as primary management of CUP should receive treatment to gross nodal disease, neck regions at risk of containing microscopic disease and the anatomic mucosal regions at risk of harboring the occult primary. Specific volumes treated will depend on the clinicopathologic presentation of the patient after complete workup as outlined in Recommendations 1 and 2. (Type: Evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong)
- **Recommendation 4.2:** Patients treated with primary radiotherapy for unilateral (American Joint Committee on Cancer [AJCC] 8th N1) HPV-related adenopathy and carcinoma of unknown primary (CUP) should receive treatment to the gross node(s) and with consideration of coverage of putative primary sites in the ipsilateral tonsillar bed, ipsilateral soft palate, and the mucosa of the entire base of tongue, which may be modified based on prior surgical diagnostics (see Recommendation 2.2) at the discretion

of the radiation oncologist (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate). Note: Consideration may be given to including additional areas in the oropharynx in patients for whom a PET scan was not available or who did not undergo a contralateral tonsillectomy because of the low risk of an occult contralateral tonsillar primary. Patients presenting with bilateral (AJCC 8th N2) adenopathy and CUP require bilateral treatment of the oropharyngeal mucosa.

- Recommendation 4.3: Patients treated with primary radiotherapy for unilateral (AJCC 8th N1-N2b) HPV-negative nodal disease and SCCUP should receive treatment as to the above (Recommendation 4.2). Patients presenting with bilateral (AJCC 8th N2c) adenopathy and SCCUP should receive bilateral treatment of the oropharyngeal mucosa (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.4: In patients presenting with clinical scenarios highly suggestive of an occult cutaneous primary SCC, radiation of mucosal sites should be avoided (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.5: In patients with a clinicopathologic presentation highly suggestive of an occult nasopharyngeal primary, the mucosal radiation treatment may be limited to the nasopharynx. Nodal volumes in this scenario should be typical for nasopharyngeal management and include bilateral levels II-V, including retropharyngeal nodes (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.6: Patients treated with primary radiotherapy for unilateral involvement of multiple nodes and no clinical and radiologic evidence of ENE should routinely receive bilateral treatment (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.7: In addition to anatomic mucosal regions at risk, patients treated with primary radiotherapy for unilateral involvement of a single node and no clinical and radiologic evidence of ENE may consider treatment only to the unilateral involved neck (with the exception of those at risk for a nasopharyngeal primary (Recommendation 4.5) (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.8: Patients treated with primary radiotherapy for N3 and/or bilateral nodal involvement and/or clinical and/or radiologic evidence of ENE require bilateral neck treatment (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.9: For patients treated with primary radiotherapy, a biologically equivalent dose of 70 Gy over 7 weeks should be delivered to gross nodal disease. The biologically equivalent dose of approximately 50 Gy in 2 Gy fractions or slightly higher should be delivered to mucosal regions at risk of harboring the occult primary site and a biologically equivalent dose of 40 to 50 Gy in 2 Gy fractions electively to clinically and radiographically negative nodal regions at risk for microscopic spread of tumor (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.10: Patients receiving radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy adjuvant to surgical management of CUP should receive treatment to regions of the neck and mucosa at risk of containing microscopic disease. The need for treatment should be determined by the extent of the surgery performed and

pathologic results of the surgery (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 4.11: Patients for whom no primary site is pathologically identified at the time of surgery may benefit from treatment to the anatomic mucosal regions at risk of harboring the occult primary site, as defined in Recommendation 4.1. Nodal volumes requiring treatment are similar to those in Recommendations 4.5-4.7 (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.12: Adjuvant radiotherapy should not be administered to patients with a single pathologically positive node without ENE after high-quality neck dissection (definition in ASCO's management of the neck practice guideline) and in whom, after a thorough evaluation, no primary tumor is identified (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.13: Adjuvant radiotherapy should be administered to patients with multiple pathologically involved nodes and/or pathologic evidence of ENE (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.14: Adjuvant radiation dose to the dissected regions of neck should be the equivalent of 60 Gy to the node levels that harbored gross resected disease and 50 Gy to regions beyond this thought to be at risk for microscopic residual disease. Nodal regions from which nodes were determined to have pathologic ENE may be considered for higher doses of adjuvant radiation, the equivalent of 60 to 66 Gy (Type of recommendation: evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Systemic Therapy

- Recommendation 4.15: Concurrent administration of cisplatin with definitive radiotherapy should be offered to patients without contraindications to cisplatin chemotherapy and with a suspected mucosal primary HPV/p16negative SCC in the presence of unresected AJCC 8th N2-N3 nodal disease (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.16: Concurrent administration of cisplatin with definitive radiotherapy should be offered to patients without contraindications to cisplatin chemotherapy and with a suspected mucosal primary HPV/p16positive SCC in the presence of unresected multiple ipsilateral, or bilateral, lymph node involvement or lymph nodes .3 cm in size (Type of recommendation: evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.17: Concurrent administration of cisplatin to adjuvant radiotherapy should be offered to patients without contraindications to cisplatin chemotherapy with a suspected mucosal primary SCC and pathologic evidence of ENE (Type of recommendation: evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.18: Concurrent administration of cisplatin with definitive radiotherapy should be offered to patients without contraindications to cisplatin chemotherapy and with an Epstein-Barr encoding region–positive stage II-IVA (AJCC 8th) carcinoma of unknown primary (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendations: strong).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2024)
am 11.01.2024

#	Suchfrage
1	[mh "squamous cell carcinoma of head and neck"]
2	(head OR neck OR mouth OR oral OR gingival OR lip* OR palatal OR salivary OR tongue OR otorhinolaryngologic OR laryngeal OR larynx OR nose OR sinonasal OR nasal OR nasopharyngeal OR pharyngeal OR oropharyngeal OR hypopharyngeal OR pharynx):ti
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 11.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	squamous cell carcinoma of head and neck[mh]
2	head[ti] OR neck[ti] OR mouth[ti] OR oral[ti] OR gingival[ti] OR lip[ti] OR lips[ti] OR palatal[ti] OR salivary[ti] OR tongue[ti] OR otorhinolaryngologic[ti] OR laryngeal[ti] OR larynx[ti] OR nose[ti] OR sinonasal[ti] OR nasal[ti] OR nasopharyngeal[ti] OR pharyngeal[ti] OR oropharyngeal[ti] OR hypopharyngeal[ti] OR pharynx[ti]
3	(((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti]
4	squamous[tiab]
5	#2 AND #3 AND #4
6	((#5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])))
7	#1 OR #6
8	((#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR

#	Suchfrage
	((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 11.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	squamous cell carcinoma of head and neck[mh]
2	head[ti] OR neck[ti] OR mouth[ti] OR oral[ti] OR gingival[ti] OR lip[ti] OR lips[ti] OR palatal[ti] OR salivary[ti] OR tongue[ti] OR otorhinolaryngologic[ti] OR laryngeal[ti] OR larynx[ti] OR nose[ti] OR sinonasal[ti] OR nasal[ti] OR nasopharyngeal[ti] OR pharyngeal[ti] OR oropharyngeal[ti] OR hypopharyngeal[ti] OR pharynx[ti]
3	(((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.04.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Laryngeal cancer, version 1 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2022. [Zugriff: 12.01.2024]. (Clinical practice guideline; Band HN-009). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-hn009-laryngeal.pdf>.
2. **Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, Colevas AD, Haddad R, Huang SH, et al.** Chemotherapy in combination with radiotherapy for definitive-intent treatment of stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. J Clin Oncol 2021;39(7):840-859.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms; S3 Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 007-100OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version_3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
4. **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. [Zugriff: 08.04.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-und_Hypopharynxkarzinom/LL_Oro-und_Hypopharynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms; S3 Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 017-082OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 08.04.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-und_Hypopharynxkarzinom/LL_Oro-und_Hypopharynxkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
6. **Li Y, Yang C, Gan Y, Lu F, Qin Y.** Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in head and neck squamous cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Arch Otorhinolaryngol 2023;280(1):11-22.
7. **Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J, et al.** Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO guideline. J Clin Oncol 2020;38(22):2570-2596.
8. **Mei M, Chen YH, Meng T, Qu LH, Zhang ZY, Zhang X.** Comparative efficacy and safety of radiotherapy/cetuximab versus radiotherapy/chemotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma patients: a systematic review of published, primarily non-randomized, data. Ther Adv Med Oncol 2020;12:1758835920975355.
9. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Head and neck cancers; version 3.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 17.04.2024]. (NCCN

clinical practice guidelines in oncology). URL:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.

10. **Panda S, Sakthivel P, Gurusamy KS, Sharma A, Thakar A.** Treatment options for resectable hypopharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2022;17(11):e0277460.
11. **Parmar A, Macluskey M, Mc Goldrick N, Conway DI, Glenny AM, Clarkson JE, et al.** Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(12):Cd006386. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006386.pub4>.
12. **Tang WH, Sun W, Long GX.** Concurrent cisplatin or cetuximab with radiotherapy in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(36):e21785.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-072

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie (DGHNO) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Datum	21. Mai 2024

Indikation
Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) bei Erwachsenen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Therapiestandard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region der Stadien III-IVA (insbesondere in der Mundhöhle) ist die Resektion, gefolgt von einer indikationsbasierten Radio- oder Radiochemotherapie [1]. Patienten mit HPV/p16-positiven im Stadien III oder -negativen Stadium III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) sollten mit einer primär chirurgischen Therapie gefolgt von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie therapiert werden, sofern ein gutes funktionelles Ergebnis und eine R0 Resektion wahrscheinlich erreichbar sind. Auch bei Patienten mit Hypopharynx-, und Larynxkarzinomen des Stadiums cT4a cN0-cN3, bei denen chirurgisch eine R0-Resektion möglich erscheint, sollte eine primär chirurgische Therapie erfolgen. Allerdings sollen Hypopharynxkarzinome in den Stadien cT3 cN0-cN3 cN0 entweder mit einer primären Resektion +/- einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie oder mit einer primären Radio- oder Radiochemotherapie behandelt werden [2, 3]. Kontraindikationen für beide Therapieoptionen sind zu berücksichtigen, z. B. sollte beachtet werden, dass insbesondere bei Knochen- oder Knorpelinfiltration ein primär chirurgisches Vorgehen indiziert ist. Ist bei fortgeschrittenen Larynx-, oder Hypopharynxkarzinomen chirurgisch eine Laryngektomie erforderlich, kann neben den vorgenannten Therapieverfahren auch eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Radio-

oder Radiochemotherapie bei gutem Therapieansprechen auf die neoadjuvante Therapie (mindestens partielle Rückbildung) oder nachfolgender Resektion bei schlechtem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie erfolgen. Eine systemische neoadjuvante oder adjuvante Therapie außerhalb des Larynx-Organerhaltes gehört nicht zum Behandlungsstandard [1, 2, 3, 11].

Aufgrund der komplexen Therapiemöglichkeiten und der häufig vorhandenen Komorbiditäten sollten Empfehlungen multidisziplinär diskutiert und entschieden werden (interdisziplinäre Tumorkonferenz).

Stand des Wissens

Kopf-Hals-Karzinome stellen eine heterogene Gruppe von Tumoren zwischen Schädelbasis und Klavikula dar. Zahlenmäßig dominieren die Plattenepithelkarzinome. Sie können in der Mundhöhle, Lippe, Oro-, Hypopharynx und Larynx entstehen. In frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien wird ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapiekonzepte [1 - 5].

Neoadjuvante Therapie oder Induktionstherapie

Die primäre systemische Chemotherapie der lokal fortgeschrittenen, aber nicht metastasierten Kopf-Hals-Karzinome erwies sich in alten Studien mit Remissionsraten von $\geq 80\%$ als hoch effektiv, ohne dass aber klar wurde, ob dieses Vorgehen zu besseren Langzeitergebnissen führt als die primäre Lokaltherapie. Durch die Metaanalyse von 31 Studien mit 5.311 Pat., die unmittelbar oder erst nach einer Induktionschemotherapie (ICT) lokoregionär behandelt wurden, wurde für die Induktionstherapie ein klinisch kaum relevanter Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 30% auf 32,4% nachgewiesen [6]. In dieser Metaanalyse wurde nicht unterschieden, ob die Induktionschemotherapie vor Operation oder Radiochemotherapie gegeben wurde. Der Vergleich zwischen Induktions- und simultaner Radiochemotherapie weist auf die größere Effektivität der simultanen RCT hin.

Zwei Metaanalysen mit Auswertung der individuellen Daten aus zusammen 33 randomisierten Studien mit insgesamt 5.211 Pat. belegten, dass die Induktionstherapie bei Pat. mit Kopf-Hals-Karzinomen die Fernmetastasierungsrate um 8% senkt, jedoch weder die lokale Kontrolle noch das Gesamtüberleben beeinflusste [7, 8]. Zum Erhalt des Larynx bzw. Hypopharynx bei T3-Tumoren, die eine Laryngektomie mit oder ohne Pharyngektomie benötigen würden, kann eine Induktionschemotherapie gefolgt von alleiniger Strahlentherapie oder Radiochemotherapie eingesetzt werden [2, 3, 11]. Der Larynxerhalt ist unter Einsatz einer Induktion gefolgt von einer Radiochemotherapie höher, allerdings bei erhöhter Toxizität und vergleichbaren Überlebensraten [9].

Jenseits des Larynx-Organerhalts untersuchte die randomisierte TAX323-Studie die Überlegenheit einer Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (TPF) in der Induktionstherapie gegenüber der Zweierkombination Cisplatin und 5-FU (PF). Die Studie zeigte einen Überlebensvorteil zugunsten von TPF, bei allerdings hoher Toxizität [10]. Im Vergleich zu einer primären simultanen Radiochemotherapie fand sich allerdings kein Vorteil.

In anderen Lokalisationen plattenepithelialer Kopf-Hals-Tumoren jenseits des Larynx stellt die Induktionschemotherapie zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen Standard dar [1, 2, 3, 8], kann aber zur Patientenselektion und weiterer Therapieentscheid bei grenzwertig operablen Tumoren eingesetzt werden [12, 13].

Bei geplantem, operativem Vorgehen gibt es aktuell keine Indikation zur neoadjuvanten Therapie bzw. Induktionschemotherapie. Gegenwärtig wird in Studien der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren im neoadjuvanten Setting untersucht.

Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Radiotherapie ist indiziert bei Vorliegen folgender Risikofaktoren: pT3/4, >1 Lymphknotenmetastase, perineurale Invasion, Lymphgefäßinvasion oder Gefäßinvasion. Bei einem pT1/2 pN1 Mundhöhlenkarzinom kann eine adjuvante Radiotherapie angeboten werden [1]. Eine adjuvante Radiochemotherapie ist indiziert bei Vorliegen von mindestens einer Lymphknotenmetastase mit extrakapsulärem Wachstum (ECS) und/oder positivem oder knappen Resektionsrand (<5mm). Die simultane Chemotherapie sollte Cisplatin-basiert sein [1, 2, 3].

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie nach erfolgreicher Primärtherapie (R0-Resektion) ist nach der Metaanalyse unter Einschluss von insgesamt etwa 2500 Pat. nicht indiziert, da die 5-Jahres-Überlebensrate mit 48,4% nicht besser war als im Kontrollarm mit 49,4% [6, 14]. Daten zum adjuvanten Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren liegen aktuell noch nicht vor.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben für das Larynxkarzinom aufgeführt.

Referenzliste:

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, März 2021. 007-100OLI_S3-Diagnostik-Therapie-Mundhoehlenkarzinom_2021-03.pdf
2. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, März 2024. [017-082OLI S3 Diagnostik-Therapie-Prävention-Nachsorge-Oro-und-Hypopharynxkarzinom_2024-03.pdf \(awmf.org\)](#)
3. S3 –Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.28)
4. Klinghammer K et al.: Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Oktober 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopfhals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html>
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 2. 2024 [head-and-neck.pdf \(nccn.org\)](#)

6. Lacas B, Carmel A, Landais C et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 156:281-293, 2021. DOI: [10.1016/j.radonc.2021.01.013](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.013)
7. Ma J, Liu Y, Huang XL et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis. *Oral Oncol* 48:1076-1084 2012. DOI:[10.1016/j.oraloncology.2012.06.014](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.06.014)
8. Budach W, Bolke E, Kammers K et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol* 118:238-243, 2016. DOI:[10.1016/j.radonc.2015.10.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.10.014)
9. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31:845-852, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.43.6097](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.6097)
10. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al.: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1695-704, 2007. DOI: [10.1056/NEJMoa071028](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071028)
11. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2105-2114. DOI:[10.1093/annonc/mdy332](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy332)
12. Lee YG, Kang EJ et al.: Induction Chemotherapy as a Prognostication Index and Guidance for Treatment of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The Concept of Chemo-Selection (KCSG HN13-01). *Cancer Res Treat* 541:109-117, 2022. DOI: [10.4143/crt.2020.1329](https://doi.org/10.4143/crt.2020.1329)
13. Breheret M, Lubgan D, Haderlein M et al.: Single-cycle induction chemotherapy before chemoradiotherapy or surgery in functionally inoperable head and neck squamous cell carcinoma: 10-year results. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277:245-254, 2020. DOI: [10.1007/s00405-019-05665-5](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05665-5)
14. Stell PM, Rawson NS. Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 61:779-787, 1990. DOI: [10.1038/bjc.1990.175](https://doi.org/10.1038/bjc.1990.175)

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-072

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie (DGHNO) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Datum	16. Mai 2024

Indikation
Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) bei Erwachsenen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Therapiestandard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region der Stadien III-IVA ist die Resektion, gefolgt von einer indikationsbasierten Radio- oder Radiochemotherapie. Als Alternative zur Operation kann eine Radiochemotherapie erfolgen; die Daten der Orator – Studien weisen darauf hin, dass die Ergebnisse beim resektablen Oropharynxkarzinom in etwa gleichwertig sind. Kontraindikationen für beide Therapieoptionen sind zu berücksichtigen, z. B. sollte beachtet werden, dass insbesondere bei Knochen- oder Knorpelinfiltration ein primär chirurgisches Vorgehen indiziert ist. Eine systemische neoadjuvante oder adjuvante Therapie gehört nicht zum Behandlungsstandard. Ausnahme sind lokal fortgeschrittene Tumore des Larynx, bei denen zum Erhalt der Larynxfunktion eine Induktionschemotherapie, gefolgt von alleiniger Strahlentherapie oder Radiochemotherapie, eingesetzt werden kann. Aufgrund der komplexen Therapiemöglichkeiten und der häufig vorhandenen Komorbiditäten sollten Empfehlungen multidisziplinär diskutiert und entschieden werden (interdisziplinäre Tumorkonferenz).

Stand des Wissens

Kopf-Hals-Karzinome stellen eine heterogene Gruppe von Tumoren zwischen Schädelbasis und Klavikula dar. Zahlenmäßig dominieren die Plattenepithelkarzinome. Sie können in der Mundhöhle, Lippe, Oro-, Hypopharynx und Larynx entstehen. In frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien wird ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapiekonzepte [1-3].

Neoadjuvante Therapie oder Induktionstherapie

Die primäre systemische Chemotherapie der lokal fortgeschrittenen, aber nicht metastasierten Kopf-Hals-Karzinome erwies sich in alten Studien mit Remissionsraten von $\geq 80\%$ als hoch effektiv, ohne dass aber klar wurde, ob dieses Vorgehen zu besseren Langzeitergebnissen führt als die primäre Lokaltherapie. Durch die Metaanalyse von 31 Studien mit 5.311 Pat., die unmittelbar oder erst nach einer Induktionschemotherapie (ICT) lokoregionär behandelt wurden, wurde für die Induktionstherapie ein klinisch kaum relevanter Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 30% auf 32,4% nachgewiesen [4, 5]. In dieser Metaanalyse wurde nicht unterschieden, ob die Induktionschemotherapie vor Operation oder Radiochemotherapie gegeben wurde. Der Vergleich zwischen Induktions- und simultaner Radiochemotherapie weist auf die größere Effektivität der simultanen RCT hin.

Zwei Metaanalysen mit Auswertung der individuellen Daten aus zusammen 33 randomisierten Studien mit insgesamt 5.211 Pat. belegte, dass die Induktionstherapie bei Pat. mit Kopf-Hals-Karzinomen die Fernmetastasierungsrate um 8% senkt, jedoch weder die lokale Kontrolle noch das Gesamtüberleben beeinflusste [6, 7]. Zum Erhalt des Larynx bei sehr fortgeschrittenen Tumoren, die eine Laryngektomie oder Pharyngektomie benötigen würden, kann eine Induktionschemotherapie gefolgt von alleiniger Strahlentherapie oder Radiochemotherapie eingesetzt werden. Der Larynxerhalt ist unter Einsatz einer Induktion gefolgt von einer Radiochemotherapie höher, allerdings bei erhöhter Toxizität und vergleichbaren Überlebensraten [8]. Die randomisierte TAX323-Studie untersuchte die Überlegenheit einer Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (TPF) in der Induktionstherapie gegenüber der Zweierkombination Cisplatin und 5-FU (PF). Die Studie zeigte einen Überlebensvorteil zugunsten von TPF, bei allerdings hoher Toxizität [9]. Im Vergleich zu einer primären simultanen Radiochemotherapie fand sich allerdings kein Vorteil.

In anderen Lokalisationen plattenepithelialer Kopf-Hals-Tumoren jenseits des Larynx stellt die Induktionschemotherapie zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen Standard dar [10], kann aber zur Patientenselektion und weiterem Therapieentscheid bei grenzwertig operablen Tumoren eingesetzt werden [11, 12].

Bei geplantem, operativem Vorgehen gibt es keine Indikation zur neoadjuvanten Therapie bzw. Induktionschemotherapie. Gegenwärtig wird in Studien der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren im neoadjuvanten Setting untersucht.

Gegenwärtig wird in Studien der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren im neoadjuvanten Setting untersucht.

Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Radiotherapie ist indiziert bei Vorliegen folgender Risikofaktoren [1, 13]: pT3/4, > 1 Lymphknotenmetastase, perineurale Invasion, Lymphgefäßinvasion oder Gefäßinvasion. Eine adjuvante Radiochemotherapie ist indiziert bei Vorliegen von mindestens einer Lymphknotenmetastase mit extrakapsulärem Wachstum (ECS) und/oder positivem oder knappen Resektionsrand (<5mm). Die simultane Chemotherapie sollte Cisplatin-basiert sein.

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie nach erfolgreicher Primärtherapie (R0-Resektion) ist nach der Metaanalyse unter Einschluss von insgesamt etwa 2500 Pat. nicht indiziert, da die 5-Jahres-Überlebensrate mit 48,4% nicht besser war als im Kontrollarm mit 49,4% [5]. Daten zum adjuvanten Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren liegen aktuell noch nicht vor.

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie nach erfolgreicher Primärtherapie (R0-Resektion) ist nach der Metaanalyse unter Einschluss von insgesamt etwa 2500 Pat. nicht indiziert, da die 5-Jahres-Überlebensrate mit 48,4% nicht besser war als im Kontrollarm mit 49,4% [14]. Daten zum adjuvanten Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren liegen aktuell noch nicht vor.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben für das Larynxkarzinom aufgeführt.

Referenzliste:

1. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, März 2024. [017-082OLI S3 Diagnostik-Therapie-Prävention-Nachsorge-Oro-und-Hypopharynxkarzinom_2024-03.pdf \(awmf.org\)](#)
2. Klinghammer K et al.: Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH, Oktober 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopfhals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html>
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 2. 2024 [head-and-neck.pdf \(nccn.org\)](#)
4. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4-14, 2009. [DOI:10.1016/j.radonc.2009.04.014](#)
5. Lacas B, Carmel A, Landais C et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 156:281-293, 2021. DOI: [10.1016/j.radonc.2021.01.013](#)
6. Ma J, Liu Y, Huang XL et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or

- locoregional control: a meta-analysis. *Oral Oncol* 48:1076-1084
2012. DOI:[10.1016/j.oraloncology.2012.06.014](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.06.014)
7. Budach W, Bolke E, Kammers K et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol* 118:238-243, 2016. DOI:[10.1016/j.radonc.2015.10.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.10.014)
 8. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31:845-852, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.43.6097](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.6097)
 9. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1695-704, 2007.
 10. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2105-2114. DOI:[10.1093/annonc/mdy332](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy332)
 11. Lee YG, Kang EJ et al.: Induction Chemotherapy as a Prognostication Index and Guidance for Treatment of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The Concept of Chemo-Selection (KCSG HN13-01). *Cancer Res Treat* 541:109-117, 2022. DOI: [10.4143/crt.2020.1329](https://doi.org/10.4143/crt.2020.1329)
 12. Breheret M, Lubgan D, Haderlein M et al.: Single-cycle induction chemotherapy before chemoradiotherapy or surgery in functionally inoperable head and neck squamous cell carcinoma: 10-year results. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277:245-254, 2020. DOI: [10.1007/s00405-019-05665-5](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05665-5)
 13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021. [AWMF Leitlinienregister](https://www.leitlinienregister.de)
 14. Stell PM, Rawson NS. Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 1990;61(5):779-787. DOI:10.1038/bjc.1990.175