

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

*Neoadjuvante und anschließende adjuvante Behandlung
des resezierbaren lokal fortgeschrittenen
Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit
PD-L1 exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 1$)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 20.11.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	62
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	84
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	116
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	117
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	118

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	119
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Symptome von Kopf-Hals-Tumoren.....	19
Tabelle 3-2: Diagnostische Verfahren zur Identifizierung von Kopf-Hals-Tumoren.....	20
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation am Beispiel des Mundhöhlenkarzinoms	22
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren von Mundhöhle und Larynx.....	24
Tabelle 3-5: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren des Oropharynx (p16-negativ)	24
Tabelle 3-6: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren des Oropharynx (p16-positiv).....	25
Tabelle 3-7: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren des Hypopharynx	25
Tabelle 3-8: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Kopf-Hals-Region in Deutschland (I)	31
Tabelle 3-9: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Kopf-Hals-Region in Deutschland (II).....	32
Tabelle 3-10: Übersicht der Überlebensraten für Patient:innen mit Tumoren der Kopf-Hals-Region in Deutschland.....	32
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	34
Tabelle 3-12: Inzidenz von Tumoren der Kopf-Hals-Region für Deutschland in den Jahren 2013-2022	36
Tabelle 3-13: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00 - C14, C30 - C32) für Deutschland im Jahr 2025 und die nachfolgenden fünf Jahre.....	37
Tabelle 3-14: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Plattenepithelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der Kopf-Hals-Region.....	40
Tabelle 3-15: Verteilung der Inzidenzen von Tumoren der Kopf-Hals-Region auf die UICC-Stadien.....	42
Tabelle 3-16: Anteil Patient:innen mit HNSCC in den Stadien III-IV und primärer Tumoresektion	45
Tabelle 3-17: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit HNSCC, die eine PD-L1-Expression aufweisen ($CPS \geq 1$).....	46
Tabelle 3-18: Aufteilung der Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem HNSCC und primärer Tumoresektion nach postoperativem Risiko	47
Tabelle 3-19: Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland.....	49
Tabelle 3-20: GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	49
Tabelle 3-21: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation	50
Tabelle 3-22: Entwicklung der GKV-Patientenzahlen in der Zielpopulation innerhalb der kommenden fünf Jahre	51
Tabelle 3-23: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	52

Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
Tabelle 3-27: Relevante Ziffern des EBM zur Berechnung der Kosten strahlentherapeutischer Behandlungen.....	74
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	79
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)	80
Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)	83
Tabelle 3-32: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	98
Tabelle 3-33: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	99
Tabelle 3-34: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	102
Tabelle 3-35: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	117
Tabelle 3-36: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	120

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anatomische Regionen von Kopf-Hals-Tumoren	15
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) in Deutschland im Jahr 2022.	33
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren des Kehlkopfs (ICD-10 C32) in Deutschland im Jahr 2022.....	33
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMV-Ä	Bundesmantelvertrag - Ärzte
CPS	Combined Positive Score
cN	Clinical N (Klinisches N)
CRT	Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie)
CT	Computertomografie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOI	Depth Of Invasion (Invasionstiefe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-Free Survival (Ereignisfreies Überleben)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EKN	Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen
ENE	Extranodal Extension (Extranodale Ausdehnung)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GUV	Gesetzliche Unfallversicherung
Gy	Gray
HNSCC	Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HPV	Humanes Papillomavirus

Abkürzung	Bedeutung
HPV16	Humanes Papillomavirus Subtyp 16
HWK	Halswirbelkörper
ICD-10-GM	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision, deutsche Modifikation)
IGRT	Image Guided Radiotherapy (Bildgesteuerte Radiotherapie)
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
irAR	Immune-Related Adverse Reaction (Immunbedingte Nebenwirkungen)
i.v.	Intravenös
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m ²	Quadratmeter
M	Metastasis (Metastasen)
mg	Milligramm
min	Minuten
MRT	Magnetresonanztomografie
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
n. a.	Nicht anwendbar
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
p16	p16-Protein
pN	Pathologisches N
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PD-1	Programmed Cell Death
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death Ligand 2
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PET CT	Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RT	Radiotherapie
SGB	Sozialgesetzbuch
T	Tumor (Primärtumor)
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TPS	Tumor Proportion Score
TR	Tumoresektion
UICC	Union for International Cancer Control
UV	Ultraviolett
VMAT	Volumetric Arc Therapy (Volumen-Intensitätsmodulierte Bestrahlung)
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die Anwendungsgebiete von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurden mit der Zulassung vom 24. Oktober 2025 um die vorliegende Indikation erweitert: 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 (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab zur perioperativen Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen¹ Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma, HNSCC) bei Erwachsenen wird für das vorliegende Dossier wie folgt umgesetzt:

- ein Therapieschema bestehend aus einer Operation gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils.

¹ Die Tumorstadien III-IVA sind in der finalen Formulierung nun Teil der in Abschnitt 5.1 der Fachinformation genannten Selektionskriterien

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ergebnis der G-BA-Beratung

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zVT fand im Vorfeld der Bewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet am 04. Juni 2024 per Videokonferenz mit der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Berlin statt (G-BA-Beratungsanforderung 2024-B-072) (2). Für das zum damaligen Zeitpunkt geplante Anwendungsgebiet „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-IVA²) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1)“ bestimmte der G-BA folgende zVT:

- a) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind oder mit niedrigem postoperativem Risikoprofil; neoadjuvante und adjuvante Therapie:

Ein Therapieschema bestehend aus

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

unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils.

- b) Erwachsene mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) mit hohem postoperativem Risikoprofil, die für eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie:

² Die genannten Tumorstadien sind in der finalen Formulierung nun Teil der in Abschnitt 5.1 der Fachinformation genannten Selektionskriterien

Ein Therapieschema bestehend aus

- einer Operation (Tumorresektion)
- gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie mit:
 - Mitomycin + 5-FU
 - oder
 - Carboplatin + 5-FU
 - oder
 - Docetaxel (2).

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 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.

Die MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Festlegung des G-BA und wählt ein Therapieschema bestehend aus einer Operation gefolgt von einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und adjuvanter Radiotherapie unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils als Umsetzung der zVT.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der aktuellen Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch 2024-B-072 (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-072: Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region. Datum: 24. Juni 2024.

3.2 Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition/Grundlagen des Kopf-Hals-Karzinoms

Die Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs sind eine sehr heterogene Gruppe maligner Tumoren, die ihren Ursprung im Kopf-Hals-Bereich haben und sowohl unterschiedliche Tumorentitäten als auch unterschiedliche Therapiesituationen umfassen. Vereinfacht handelt es sich hierbei generell um maligne Neubildungen der oberen Speise- und Atemwege (oberer Aerodigestivtrakt) (1). Hierunter fallen u. a. verschiedene Kompartimente der Mundhöhle (z. B. Mundboden, Zunge, Kiefer und Rachen [Pharynx]), der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhlen, des Mittelohrs und des Kehlkopfs (Larynx) (siehe Abbildung 1).

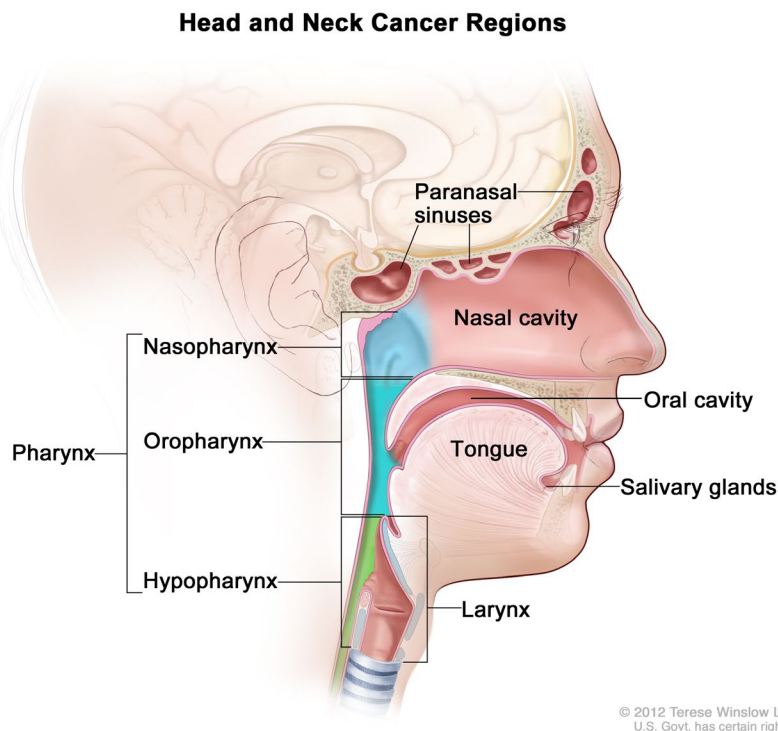


Abbildung 1: Anatomische Regionen von Kopf-Hals-Tumoren

Quelle: (2)

Nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Version) (International Classification of Diseases, 10th Version, German Modification; ICD-10-GM) umfassen Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs 18 mit unterschiedlichen ICD-Codes gekennzeichnete Tumorentitäten (ICD-10 C00-C14 und ICD-10 C30-C32). Maligne Neubildungen des Pharynx beschränken sich in Europa und der westlichen Welt größtenteils auf den untersten Teil des Pharynx (Hypopharynx) und den Mundrachen (Oropharynx) (siehe Abbildung 1). Maligne Neubildungen des Nasenrachens (Nasopharynx) treten in Zentraleuropa und Nordamerika sporadisch mit einer Inzidenz von 0,5-2 pro 100.000 Erwachsene auf und entsprechen 0,2 % aller Tumorerkrankungen (3, 4). In Deutschland machen Tumoren des Nasopharynx 2,4 % der Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10- C00-C14, C32) aus (5). Weitere in Europa äußerst seltene Tumoren betreffen die Nasenhaupthöhle und das Mittelohr bzw. die Nasennebenhöhlen (ICD-10 C30-C31). Sie stellen 0,2 % bzw. 3 % aller Kopf-Hals-Tumoren dar (6). Im Jahr 2020 wurden in Deutschland insgesamt 1.120 Tumorneuenerkrankungen der Nase, des Mittelohrs und der Nasennebenhöhle registriert (7).

Histologische Klassifikation des Kopf-Hals-Karzinoms

Histopathologisch werden bei Kopf-Hals-Tumoren die folgenden Subtypen unterschieden: Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Schleimhautmelanome, Lymphome und Sarkome (8, 9). Plattenepithelkarzinome machen in Deutschland einen Anteil von etwa 85,6 % (77,8-91,3 %) aller Kopf-Hals-Tumoren aus (vgl. Abschnitt 3.2.4). Je nach anatomischer Region variiert der prozentuale Anteil an Plattenepithelkarzinomen: im Bereich der Mundhöhle und des Pharynx (ICD-10 C00-C14) sind 84 % aller Kopf-Hals-Tumoren Plattenepithelkarzinome, bei malignen Neubildungen des Larynx (ICD-10 C32) nahezu 100 % (7). Auch bei malignen Neubildungen von Nasenhöhle und Mittelohr sowie Nasennebenhöhle (ICD-10 C30-C31) sind Plattenepithelkarzinome der häufigste histologische Subtyp.

Insgesamt gesehen ist die Anzahl an Therapiemodalitäten aufgrund der Heterogenität der unter dem Begriff „Kopf-Hals-Karzinom“ zusammengefassten Erkrankungen hoch und die Behandlung generell komplex. Für die Wahl der Therapie spielen neben der Tumorlokalisation auch die Tumorhistologie und das Tumorstadium eine wichtige Rolle (10, 11).

Ursache/Risikofaktoren

Krebs entsteht gewöhnlich über einen mehrstufigen Prozess, häufig über einen längeren Zeitraum hinweg. Dieser Prozess kann auf eine Anhäufung von Mutationen sowie epigenetischen Anomalien bei der Expression diverser Gene zurückgeführt werden (12). Den Tumorzellen wird so ermöglicht zu wachsen und zu streuen, indem z. B. der Zelltod (Apoptose) verhindert wird, anhaltende Signale zur Proliferation gesendet werden oder die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) angeregt wird (13). Aber auch das Immunsystem spielt eine Rolle bei dem Prozess der Krebsentstehung: Einige Tumoren besitzen z. B. die Fähigkeit, dem Angriff des Immunsystems zu entgehen, so auch das Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (14). Hierbei spielt auch die Expression von Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) auf der Tumoroberfläche eine besondere Rolle (14-16). Weitere Ausführungen dazu sind im Abschnitt „PD-L1-Expression als Biomarker bei Kopf-Hals-Tumoren“ zu finden.

Bekannte Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma, HNSCC) jeglicher Lokalisation sind Tabak- und Alkoholkonsum (insbesondere in Kombination) (7, 17). Eine chronische Infektion mit humanen Papillomviren (HPV), vor allem mit einem der Hochrisikotypen wie HPV16, begünstigt vorwiegend die Entstehung von Tumoren des Zungengrundes, des Oropharynx und der Tonsillen (1, 7, 17, 18). Weitere mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Karzinomen der Mundhöhle sind eine einseitige, vitaminarme Ernährung mit hohem Konsum von Fleisch und gebratenem Essen, der Verzehr großer Mengen von Lebensmitteln, die Nitrosamine enthalten (z. B. gesalzener Fisch) und Infektionen mit Epstein-Barr-Virus (EBV). Speziell bei der Entwicklung von Karzinomen der Lippe wird auch ein Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Ultraviolettstrahlung (UV-Strahlung) beobachtet (7). Larynxkarzinome können zusätzlich durch eine beruflich bedingte Exposition gegenüber Asbest, ionisierenden Strahlen, schwefelsäurehaltigen Aerosolen, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Steinkohle- und Teerprodukten entstehen (7). So ist z. B. das Larynxkarzinom bei Asbestexposition und bei ionisierenden Strahlen (z. B. durch Uran) als Berufskrankheit anerkannt (19). Zudem wird auch eine genetische Veranlagung für die Entwicklung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich diskutiert, da vereinzelt ein gehäuftes familiäres Auftreten beobachtet werden kann (7).

Auch sozioökonomische Faktoren können einen Einfluss auf die Krankheitsentwicklung ausüben. So zeigte z. B. eine Meta-Analyse mit 41 eingeschlossenen Studien aus über 15 Ländern, dass das Risiko der Erkrankung an Tumoren der Mundhöhle bei Menschen mit einem niedrigeren Bildungsniveau, Arbeitslosigkeit und/oder niedrigeren Einkommen im Vergleich zu Menschen mit einem höheren sozialen und ökonomischen Status erhöht ist, da sich diese Faktoren direkt oder indirekt auf den Lebensstil auswirken können (20).

Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose der Kopf-Hals-Tumoren

Kopf-Hals-Tumoren stellen weltweit die sechsthäufigste Krebserkrankung dar und machten in Deutschland im Jahr 2020 knapp 3,6 % aller Tumorerkrankungen aus (7, 21). Im Jahr 2020 erkrankten in Deutschland insgesamt 17.510 Patient:innen an Kopf-Hals-Tumoren. Davon entfielen 5.000 auf Frauen und 12.510 auf Männer (7). Den größten Anteil machten bei beiden Geschlechtern Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) mit 75,3 % aus (81,0 % bei Frauen und 73,1 % bei Männern), gefolgt von Tumoren des Larynx (ICD-10 C32) mit 18,3 % (10,2 % bei Frauen und 21,5 % bei Männern). Die restlichen Tumoren verteilen sich auf Nasenhöhle und Mittelohr sowie Nasennebenhöhlen (ICD-10 C30-C31) und machen mit 6,4 % (8,8 % bei Frauen und 5,4 % bei Männern) den geringsten Anteil aus (7).

Das mediane Erkrankungsalter lag im Jahr 2020 im Falle von Tumoren der Lippe, der Mundhöhle und des Rachens für Frauen und Männer bei 67 bzw. 64 Jahren. Im Falle von Larynxkarzinomen betrug das mediane Erkrankungsalter 66 Jahre bei Frauen und 67 Jahre bei Männern (7).

Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten für die Gesamtheit der Patient:innen mit Kopf-Hals-Tumoren sind bei Männern in den letzten Jahren auf höherem Niveau stabil

geblieben bzw. leicht rückläufig, während sie bei Frauen langfristig angestiegen sind. Grund hierfür könnte ein Anstieg im Tabak- und Alkoholkonsum sein (17). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate der Patient:innen mit Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) betrug im Zeitraum 2019-2020 bei Frauen 64 % und bei Männern 52 %; für Tumoren des Kehlkopfs (ICD-10 C32) wurden relative 5-Jahres-Überlebensraten von 65 % bei Frauen und 64 % bei Männern berichtet (7). Die höchsten relativen 5-Jahres-Überlebensraten zeigen Patient:innen mit bösartigen Neubildungen der Lippe (89 %) und der Parotis (ca. 73 %). Bei den restlichen Kopf-Hals-Tumoren liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate zwischen ca. 29 % (Hypopharynx) und 67 % (Larynx, Nasenhöhle und Mittelohr) (22).

Eine günstige Prognose besteht für Patient:innen, deren Krebserkrankung im Frühstadium diagnostiziert wird (Stadium I-II): Fünf Jahre nach erfolgter Behandlung leben 60-90 % dieses Patientenkollektivs frei von Tumoren (23). Die Entstehung eines Rezidivs oder weiterer Primärtumoren bleibt allerdings ein bestehendes Risiko (8).

Die Mehrheit der Patient:innen wird jedoch erst in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium III-IVC) erstmals diagnostiziert (21). Die Prognose im lokal fortgeschrittenem Stadium ist ungünstig: In der Fachliteratur wird berichtet, dass nach erfolgter Behandlung ungefähr 50-60 % dieser Patient:innen ein lokoregionäres Rezidiv entwickeln; in knapp 20-30 % bilden sich Fernmetastasen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Behandlung (21, 24, 25). Die Prognose für Patient:innen, die sich bereits im metastasierenden oder rezidivierenden Setting befinden, ist äußerst schlecht. Zudem gestaltet sich die Therapie dieser Patient:innen, bedingt durch ihren Lebensstil und Krankheitsgeschichte, oftmals schwierig: Durch starken Tabak- und/oder Alkoholkonsum weisen zudem viele Patient:innen kardiovaskuläre oder pulmonale Komorbiditäten auf. Auch können krankheitsbedingte Komplikationen wie Infektionen, Hyperkalzämie, Schmerzen oder Blutungen auftreten (21). Die mediane Überlebenszeit bei metastasierenden oder rezidivierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region beträgt sechs bis neun Monate (25-27).

Darüber hinaus besteht ein Unterschied in der Prognose HPV-bedingter und nicht HPV-bedingter Kopf-Hals-Tumoren. Für HPV-bedingte Kopf-Hals-Tumoren wird generell eine günstigere Prognose beschrieben (1). Zu den Kopf-Hals-Tumoren, die durch eine HPV-Infektion bedingt sind, gehören vorwiegend Tumoren des Zungengrunds (ICD-10 C01), der Tonsillen (ICD-10 C09) und des Oropharynx (ICD-10 C10) (1, 18). Eine HPV-Infektion beeinflusst jedoch nicht die Wahl der Krebstherapie (10, 28).

Klinische Symptome bei Kopf-Hals-Tumoren

Während der Frühstadien verläuft das Wachstum von HNSCC oftmals symptomlos, was eine frühe Diagnose und damit auch einen frühzeitigen Beginn der Behandlung verhindert. Dazu beitragen kann auch eine anfängliche Fehlinterpretation des Befundes, z. B. als Druckstelle oder Bissverletzung (10). Bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms im Bereich der Mundhöhle ist jegliche Veränderung der Mundschleimhaut mit Gewebeüberschuss und/oder Gewebedefekt sowie eine Farbveränderung oder Verfärbung der Schleimhaut verdächtig; von Patient:innen werden speziell Veränderungen der Mundschleimhaut oft nicht wahrgenommen

oder nicht als bedrohlich interpretiert (10). Im Falle von z. B. Larynxkarzinomen können sichtbare Gewebsveränderungen andererseits weder durch die Patient:innen noch durch die Ärztin oder den Arzt direkt entdeckt werden, da die Larynxschleimhaut nicht für eine direkte Inspektion zugänglich ist (19). Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf von Kopf-Hals-Tumoren treten anfänglich meistens über längere Zeiträume andauernde Symptome auf, die z. B. Kau- und Schluckbeschwerden, Veränderungen der Stimme, Sprachprobleme oder andere funktionelle Beeinträchtigungen, Schmerzen und Fatigue umfassen (siehe Tabelle 3-1). Nicht-resezierbare fortgeschrittene HNSCC können zu einer Reihe von Beeinträchtigungen führen, die die Lebensqualität der Patient:innen negativ beeinflussen und die erhebliche Einschränkungen im Alltag und/oder eine hohe psychische Belastung mit sich bringen. Im fortgeschrittenen Verlauf können auch weitere Komplikationen hinzukommen, wie z. B. Nährstoffmangel, Infektionen oder die Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung.

Tabelle 3-1: Klinische Symptome von Kopf-Hals-Tumoren

Schleimhautveränderungen	Beschwerden im Mund- und Halsbereich	Sonstige Symptome
• Weiße oder rote Flecken auf der Mundschleimhaut an jeglicher Lokalisation • Vorliegen eines Schleimhautdefektes oder einer Ulzeration • Schwellungen im Bereich der Mundhöhle oder Hals • Taubheitsgefühl an Zunge, Zähnen oder Lippe	• Persistierendes, speziell einseitiges Fremdkörpergefühl • Anhaltende Heiserkeit (über einen Zeitraum von > 4 Wochen) • Schluckstörungen oder Schmerzen beim Schlucken • Fremdkörpergefühl im Bereich des Mundbodens, der Zunge oder des Halses oder beim Schlucken • Unklare Zahnlockerung, die nicht mit einer Parodontalerkrankung assoziiert ist • Verminderte Zungenbeweglichkeit • Schwellung am Hals • Würgereiz	• Schwierigkeiten beim Sprechen und Atmen • Ernährungsstörungen mit Gewichtsverlust • Schlaf-Apnoe Syndrom • Stridor • Kurzatmigkeit • Stimmstörungen oder Stimmverlust • Blutbeimengungen im Speichel • Unklares Bluthusten bzw. unklare Blutungen • Schmerzen, ggf. ins Ohr ausstrahlend • Veränderung der Okklusion • Länger bestehender Mundgeruch (Foetor ex ore)
Quellen: (10, 19, 28, 29)		

Diagnose von Kopf-Hals-Tumoren

Konkrete Screeningprogramme oder ähnliche durch die öffentliche Gesundheitsversorgung geförderte Maßnahmen zur Früherkennung von Tumorerkrankungen der Kopf-Hals-Region existieren in Deutschland derzeit nicht (10, 19, 28). Bei Verdacht auf Vorliegen eines Kopf-Hals-Tumors wird dieser zunächst mittels klinischer und/oder bildgebender Verfahren bestätigt. In Abhängigkeit von Lokalisation, Stadium und Ausbreitung des Tumors können unterschiedliche Verfahren zum Einsatz kommen. Spiegeluntersuchungen oder eine Endoskopie gehören zur klinischen Primärdiagnostik von Tumoren der Mundhöhle und des

Larynx (10, 19, 28). Zudem sollte bei Larynxkarzinomen eine Panendoskopie (Ösophagoskopie, Tracheobronchoskopie, Pharyngoskopie, Mikrolaryngoskopie und die Inspektion der Mundhöhle) zum Ausschluss von Zweitkarzinomen durchgeführt werden (19). Über die Endoskopie hinaus können bildgebende Maßnahmen eingesetzt werden, wie z. B. Ultraschalldiagnostik, Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), Röntgen-Thorax oder CT-Thorax. Weiterhin kann bei besonderer Indikationsstellung die Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-CT zum Einsatz kommen (siehe Tabelle 3-2) (10, 28). Bei Larynxkarzinomen wird z. B. bei größeren Karzinomen eine kontrastverstärkte CT und/oder eine MRT empfohlen, da die gesamte Ausdehnung bei größeren Karzinomen nicht anhand der Endoskopie beurteilt werden kann, wodurch die Bildgebung in Form von CT und/oder MRT unabdingbar wird (19).

Tabelle 3-2: Diagnostische Verfahren zur Identifizierung von Kopf-Hals-Tumoren

Verfahren	Beschreibung
Allgemeine und klinische Untersuchung	
Anamnese und physikalische Untersuchung	Aktuelle Beschwerden, Krankheitsgeschichte und Risikofaktoren der Patient:innen werden erfasst. In Kombination mit einer Palpation, findet eine Begutachtung einsehbarer Bereiche von Mund und Rachen sowie Nasenhöhle, Ohren, tiefere Rachenbereiche und Kehlkopf unter Zuhilfenahme eines Spiegels statt.
Panendoskopie und Biopsie	Die Panendoskopie (Endoskopie des Rachen-Kehlkopfbereichs, der Trachea und oberen Bronchien, sowie der Speiseröhre) unter Narkose dient der Sichtung des Tumors, der sicheren Größenbeurteilung vor definitiver Therapie und dem Ausschluss von synchronen Zweitmalignomen. Eine Gewebeprobe kann zur Untersuchung im Labor entnommen werden (Biopsie).
Bildgebende Verfahren	
Sonografie (Ultraschalluntersuchung)	Sollte sich der Tumor bereits über seinen eigentlichen Entstehungsort hinaus ausgebreitet haben, lassen sich mittels der Sonografie vergrößerte Lymphknoten erkennen. Aus verdächtigen Lymphknoten können Zellen mit einer dünnen Nadel (Feinnadelpunktion) entnommen und untersucht werden.
CT und MRT	Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich, zum Ausschluss von Metastasen und zur Einschätzung der Resektabilität sollten eine CT und/oder MRT durchgeführt werden.
PET	Die PET zählt nicht zu den Standardverfahren bei der Kopf-Hals-Tumor-Diagnostik und sollte nur in Ausnahmefällen genutzt werden. Grundsätzlich ist sie als alleinige Methode wesentlich weniger aussagekräftig als in Kombination mit CT, weswegen sie in Kombination durchgeführt werden sollte.
PET-CT	Eine PET in Kombination mit CT ermöglicht eine genauere Darstellung der Tumorausbreitung und –streuung, insbesondere im Hinblick auf Fernmetastasen. Sie zählt nicht zu den Standardverfahren in der Primärdiagnostik, bei besonderer Indikationsstellung wird die Durchführung einer PET-CT allerdings sowohl beim Larynx-, als auch beim Mundhöhlen- und Oro-/Hypopharynxkarzinom durch die aktuellen S3-Leitlinien empfohlen. Der G-BA hat im März 2017 gemäß § 91 SGB V entschieden, dass PET-CT bei Kopf-Hals-Tumoren zur Regelleistung gehört und somit als wichtige diagnostische Maßnahme in speziell indizierten Fällen eingesetzt werden kann.

Verfahren	Beschreibung
Histopathologie	
Nachweis HPV16 (p16)	Die p16-Immunhistologie nach Entnahme einer Biopsie kann in vielen Szenarien als Surrogatmarker einer HPV-Infektion bei HNSCC genutzt werden. Bei Fällen mit unklarer p16-Färbung oder sonstigen Einschränkungen der Prädiktivität wird auch der konfirmative Einsatz molekularer Methoden (Extrakt-basiert mittels PCR/Array oder in situ mittels Hybridisierung zum Nachweis von HPV-DNA/RNA) empfohlen.
PD-L1-Screening	PD-L1-Positivität spielt eine Rolle bei der Stratifizierung von HNSCC für eine potentielle Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Zurzeit sind zwei PD-L1-Scoringalgorithmen im HNSCC etabliert: der CPS und der TPS. Beide Variablen sind rechnerisch nicht ineinander überführbar und sollten daher beide diagnostisch bei der Frage nach dem PD-L1-Status angefordert werden.
CPS: Combined Positive Score; CT: Computertomografie; DNA: Desoxyribonukleinsäure; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; HPV16: Humanes Papillomavirus Subtyp 16; MRT: Magnetresonanztomografie; p16: p16-Protein; PCR: Polymerase Chain Reaction; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie; RNA: Ribonukleinsäure; SGB: Sozialgesetzbuch; TPS: Tumor Proportion Score Quellen: (10, 11, 19, 28-30)	

Nach Identifizierung des Primärtumors erfolgt eine Einteilung in Stadien gemäß der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis, TNM)-Klassifikation. Diese wird im folgenden Abschnitt erläutert.

Stadieneinteilung der Kopf-Hals-Tumoren

Die Stadieneinteilung des HNSCC erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), den Befall von Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Metastasen (M) sowie der Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC).

Die Stadieneinteilung ist entscheidend für die Wahl der Therapie. So werden Patient:innen mit HNSCC mit einem Primärtumor in den frühen Stadien I-II z. B. mittels Resektion und/oder Strahlentherapie kurativ behandelt. Für Patient:innen mit HNSCC in lokal fortgeschrittenen Stadien bleibt die Behandlungsintention prinzipiell kurativ, allerdings rücken hier systemische, multimodale Therapien in den Vordergrund. Dazu gehören bei resezierbaren Patient:innen neben der Resektion des Tumors vor allem die Strahlentherapie (Radiotherapie), die in der adjuvanten Behandlung nach einer Resektion gegebenenfalls in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Radiochemotherapie) oder bei nicht resezierbaren Patient:innen als definitive Radiotherapie zum Einsatz kommt (10, 11, 19, 28, 31). Im Gegensatz dazu werden Patient:innen mit metastasierenden Tumoren (Stadium IVC) gemäß Leitlinien palliativ mit Immuntherapie und/oder Chemotherapie behandelt. Strahlentherapie oder Resektion sind unter besonderen Bedingungen als Einzelverfahren möglich, wenngleich ihre Anwendung laut den deutschen Leitlinien keinen Regelfall darstellt (vgl. auch Abschnitt 3.2.2) (10, 11, 19, 28, 31). Patient:innen, die nach Behandlung des Primärtumors an einem Rezidiv erkranken, erhalten

analog zur Behandlung metastasierender Tumoren in der Regel eine palliative Therapie (10, 11, 19, 28, 31). Seit dem Jahr 2018 stellt eine Immuntherapie den Therapiestandard für die Behandlung metastasierender oder rezidivierender HNSCC nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Platin-basierten Therapie dar. In der Erstlinientherapie metastasierender oder rezidivierender HNSCC ist Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Platin-haltiger Chemotherapie aktuell sogar die einzige zugelassene Immuntherapie. Mit der vorliegenden Zulassungserweiterung von Pembrolizumab wird diese Option nun auch für resezierbare lokal fortgeschrittene HNSCC verfügbar (32).

TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren wurde im Januar 2017 aktualisiert und befindet sich nun in der 8. Auflage. In der 8. Auflage rückt durch Einbeziehung biologischer und molekularer Marker der personalisierte Ansatz einer Tumorklassifikation in den Fokus (33). Eine wesentliche Änderung ist z. B., dass bei Oropharynxkarzinomen nun zwischen einer HPV-bedingten und nicht HPV-bedingten Erkrankung unterschieden wird. Zudem wird den verschiedenen Ätiologien einzelner Pharynxkarzinome Rechnung getragen – das Kapitel zum Pharynx wird in drei eigenständige Kapitel unterteilt: Nasopharynxkarzinom, HPV-positives Oropharynxkarzinom, und Hypopharynxkarzinom mit HPV-negativem Oropharynxkarzinom. In den nachfolgenden Tabellen werden die aktuelle TNM-Klassifikation und die darauf fußende Stadieneinteilung nach der UICC zusammengefasst.

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation am Beispiel des Mundhöhlenkarzinoms

<i>T-Klassifikation</i>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm, Invasionstiefe (DOI) ≤ 5 mm
T2	Größte Tumorausdehnung ≤ 2 cm, DOI > 5 mm und ≤ 10 mm oder Tumor > 2 cm, aber ≤ 4 cm, und DOI ≤ 10 mm
T3	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm, DOI > 10 mm oder Tumor > 4 cm, DOI ≤ 10 mm
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen
T4a	Mäßig fortgeschrittene lokale Erkrankung: Tumor > 4 cm, DOI > 10 mm oder Tumor dringt in benachbarte Strukturen ein (z. B. durch die Kortikalis des Unter-/Oberkiefers oder der Mandibula) ^a
T4b	Sehr fortgeschrittene lokale Erkrankung: Der Tumor dringt in den Kaubereich, die Pterygoidregion oder die Schädelbasis ein und/oder umschließt die Arteria carotis interna

N-Klassifikation		
	klinisches N (cN)	pathologisches N (pN)
NX	Regionäre ^b Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen ^c Lymphknoten ≤ 3 cm und keine extranodale Ausdehnung [ENE(-)]	
N2a	Metastasen in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, der > 3 cm, aber ≤ 6 cm in der größten Ausdehnung ist, und ENE(-)	Metastasen in solitärem ipsilateralem Lymphknoten mit einer größten Ausdehnung von ≤ 3 cm und ENE(+) oder Ein einzelner solitärer ipsilateraler Lymphknoten mit einer Größe von > 3 cm, aber ≤ 6 cm in der größten Ausdehnung und ENE(-)
N2b	Metastasen in mehreren ipsilateralen Lymphknoten, keiner > 6 cm in der größten Ausdehnung und ENE(-)	
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner > 6 cm in der größten Ausdehnung und ENE(-)	
N3a	Metastasen in einem Lymphknoten mit einer Größe > 6 cm in der größten Ausdehnung und ENE(-)	
N3b	Metastasen in einem oder mehreren Lymphknoten und klinisch erkennbare ENE(+)	Metastasierung in solitärem ipsilateralem Lymphknoten > 3 cm und ENE(+) oder Metastasierung in mehreren ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten, davon mindestens eine ENE(+) oder Metastasierung in einem solitären kontralateralen Lymphknoten ≤ 3 cm und ENE(+)
M-Klassifikation		
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastase(n)	
a: Eine oberflächliche Erosion des Knochens/der Zahnhöhle (allein) durch eine gingivale Primärquelle berechtigt nicht zur Einordnung eines Tumors als T4 b: Die regionären Lymphknoten sind die Halslymphknoten c: In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral cN: klinisches N; DOI: Invasionstiefe; ENE: Extranodale Ausdehnung; M: Metastasis; N: Node; pN: pathologisches N; T: Tumor Quellen: (10, 31)		

Tabelle 3-4: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren von Mundhöhle und Larynx

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Metastasen (M)
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1
M: Metastasis; N: Node; T: Tumor Quellen: (10, 19, 31)			

Tabelle 3-5: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren des Oropharynx (p16-negativ)

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Metastasen (M)
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1–T3	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IVA	T1–T4a	N2	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1
M: Metastasis; N: Node; T: Tumor Quellen: (28, 31)			

Tabelle 3-6: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren des Oropharynx (p16-positiv)

	klinisch			pathologisch		
Stadium	T	N	M	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1–T2	N0–N1	M0	T1–T2	N0–N1	M0
Stadium II	T1–T2	N2	M0	T1–T2	N2	M0
	T3	N0–N2	M0	T3	N0–N1	M0
Stadium III	T1–T4	N3	M0	T3–T4	N2	M0
	T4	Jedes N	M0			
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes T	Jedes N	M1
M: Metastasis; N: Node; T: Tumor Quellen: (28, 31)						

Tabelle 3-7: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren des Hypopharynx

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Metastasen (M)
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1–T3	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IVA	T1–T4a	N2a–N2c	M0
	T4a	N0–N2c	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3a,b	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1
M: Metastasis; N: Node; T: Tumor Quelle: (28)			

PD-L1-Expression als Biomarker bei Kopf-Hals-Tumoren

In der Krebstherapie gewinnen Proteine, die an der Regulation der körpereigenen Immunantwort beteiligt sind („Immun-Checkpoints“), zunehmend an Bedeutung. Die Programmed Cell Death 1 (PD-1)/PD-L1-Interaktion bildet einen solchen Immun-Checkpoint (34, 35). Über den PD-1/PD-L1-Weg können Tumoren die körpereigene Immunantwort umgehen und weiter wachsen (Immunevasion) (34, 36): PD-1 ist ein Oberflächenrezeptor, der auf T-Zellen exprimiert wird (37, 38). Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L2) (14), die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden, aber auch von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können; so auch bei Kopf-Hals-Tumoren (14, 36, 37, 39). Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 führt in diesen Fällen dann zu einer Inhibierung der T-Zell-

Aktivität und somit der Umgehung der körpereigenen Immunantwort durch die Tumorzellen (37, 38).

Eine Inhibierung des PD-1/PD-L1-Signalwegs bietet deshalb wiederum die Möglichkeit, die anti-tumorale T-Zell-Aktivität zu reetablieren (36-38). PD-1-Antikörper wie Pembrolizumab binden an den PD-1-Rezeptor, unterbinden so die Interaktion des Rezeptors mit seinen Liganden (PD-L1 und PD-L2) und stellen dadurch die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor wieder her (32).

Bei vielen Tumorentitäten, u. a. auch Kopf-Hals-Tumoren, ist eine PD-L1-Expression der Tumorzellen mit einer schlechteren Prognose assoziiert (37, 40-42). Für das Ansprechen auf die Therapie mit Pembrolizumab stellt die PD-L1-Expression allerdings einen positiven prädiktiven Biomarker dar, wie bereits mittels der Studien KEYNOTE 001, KEYNOTE 010 sowie KEYNOTE 024 für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) gezeigt werden konnte (43-45). Auch für Kopf-Hals-Tumoren eignet sich die PD-L1-Expression als prädiktiver Biomarker (46-48): Die klinische Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patient:innen mit PD-L1-exprimierenden Kopf-Hals-Tumoren, deren Erkrankung metastasierend oder rezidivierend ist, konnte bereits mittels Daten der Phase III-Studien KEYNOTE 040 und KEYNOTE 048 bestätigt werden; zudem konnte in den Studien der praktische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Biomarker gezeigt werden (49, 50). In der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 689 wurde die Ausprägung der PD-L1-Expression anhand der beiden Scores Tumor Proportion Score (TPS) und Combined Positive Score (CPS) erhoben. Der PD-L1 TPS war definiert als der prozentuale Anteil von lebenden Tumorzellen, deren Membran teilweise oder komplett gefärbt ist (unabhängig von der Intensität); der PD-L1 CPS als die Anzahl an PD-L1-gefärbten Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen) geteilt durch die Gesamtanzahl lebender Tumorzellen, multipliziert mit 100. Für metastasierende oder nicht resezierbare rezidivierende HNSCC hat sich gezeigt, dass insbesondere Patient:innen mit einem PD-L1 CPS ≥ 1 von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren (49). Dies hat sich mit Vorliegen der Resultate aus der Studie KEYNOTE 689 auch für Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC bestätigt und spiegelt sich im Zulassungstext entsprechend wider (32, 51).

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einer PD-L1-Expression (CPS) ≥ 1 . Die Selektionskriterien für Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC orientieren sich basierend auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 689 (32). Aus diesem Grund konzentriert sich das vorliegende Dossier auf Patient:innen in den Tumorstadien III-IVA, bei denen der Tumor primär resezierbar ist. Die Patient:innen befinden sich in einem Stadium des HNSCC, in dem ein kurativer Therapieansatz besteht. Darüber hinaus geht MSD davon aus, dass die durch das vorliegende Anwendungsgebiet definierte Zielpopulation nur Patient:innen beinhaltet, die auch als operabel gelten.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Etwa 50 % der Patient:innen mit HNSCC in Deutschland werden in einem lokal fortgeschrittenen Stadium (III-IVB) diagnostiziert (52); auch aus den USA werden ähnliche Zahlen berichtet (53). Die Wahl der optimalen Therapie hängt beim lokal fortgeschrittenen HNSCC von vielen verschiedenen Faktoren ab, darunter Lokalisation, Größe und Ausdehnung des Primärtumors. Vor allem eine Ausdehnung in umliegende lebenswichtige anatomische Strukturen kann eine entscheidende Rolle bei der Einstufung als (nicht-)resezierbar und damit bei der Wahl der Therapie spielen. Weitere Faktoren sind Eastern Cooperative Oncology Group - Status (ECOG-Status), Komorbiditäten, zu erwartende funktionelle Ergebnisse und Patientenwunsch.

Der aktuelle Standard bei der Behandlung von Patient:innen mit neu diagnostiziertem, resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC umfasst die chirurgische Resektion des Tumors zusammen mit Dissektion der Halslymphknoten, gefolgt von Strahlentherapie – entweder alleine oder in Kombination mit Cisplatin-basierter Chemotherapie. Die Entscheidung über die geeignete postoperative Therapie erfolgt patientenindividuell in Abhängigkeit vom postoperativen Vorhandensein pathologischer Merkmale, die mit einem hohen Rezidivrisiko einhergehen; z. B. extranodaler Ausdehnung und/oder positiven Operationsrändern (10, 11, 19, 28, 31, 54-56). Tumorerkrankungen des Kopf-Hals-Bereichs stellen eine besondere Herausforderung bei der Identifizierung und Planung der optimalen Therapie dar. Dies hängt damit zusammen, dass die Resektabilität gerade beim Kopf-Hals-Karzinom nicht ausschließlich von der reinen räumlichen Ausdehnung des Tumors abhängt, sondern neben allgemein gegebenen Einschränkungen wie dem Allgemeinzustand der Patient:innen, gegebenenfalls vorhandenen Komorbiditäten auch ganz besonders von der konkreten Lokalisierung des Tumors. Je nach Nähe zu funktions- und/oder überlebenswichtigen Strukturen und auch in Abhängigkeit von der Zugänglichkeit für einen chirurgischen Eingriff und eventuell nach dem Eingriff zu erwartenden dauerhaften Beeinträchtigungen können auch kleine Tumoren als nicht resezierbar eingestuft werden. Die Einschätzung erfolgt patientenindividuell und möglichst immer unter Einbeziehung eines multidisziplinären Tumorboards sowie der individuellen Wünsche der Patient:innen. Je nach Lokalisierung des Tumors muss gerade bei Kopf-Hals-Tumoren auch berücksichtigt werden, ob eine Resektion nicht dauerhafte Beeinträchtigungen essentieller Funktionen (Fähigkeit zu essen, trinken oder sprechen) und/oder dauerhaft entstellende Folgen, inklusive der oftmals damit verbundenen (stigmatisierenden) Auswirkungen auf das Sozialleben, für die Betroffenen hätte. Für Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenen HNSCC, das nach Einschätzung aller genannten Aspekte als nicht für eine operative Behandlung geeignet eingestuft wird, wird standardmäßig

eine primäre Radiochemotherapie mit Cisplatin-basierter simultaner Chemotherapie-Komponente empfohlen (10, 19, 28, 31, 56). Eine neoadjuvante Therapie bzw. eine andere adjuvante Therapie als Strahlentherapie mit oder ohne simultaner Chemotherapie gehören derzeit nicht zum empfohlenen Standard bei der Behandlung von Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC.

Behandlungsansätze zur neoadjuvanten Behandlung von Patient:innen mit resezierbarem HNSCC oder zur adjuvanten Therapie über den Ansatz der Strahlentherapie mit oder ohne simultane Chemotherapie hinaus sind aktuell noch nicht über den Stand der Erforschung in klinischen Studien hinausgekommen. Untersuchungen zum Einsatz von Chemotherapien in der Neoadjuvanz (57, 58) konnten hierbei ebenso wenig signifikante Vorteile für die Patient:innen erzielen, wie Studien zum alleinigen Einsatz von Chemotherapien in der Adjuvanz (59-61) oder der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Inhibitoren Lapatinib bzw. Afatinib in der Adjuvanz (62, 63).

Seit vor etwa 20 Jahren demonstriert wurde, dass die Hinzunahme von Cisplatin zur adjuvanten Strahlentherapie bei Patient:innen mit pathologischen Merkmalen, die mit einem hohen Rezidivrisiko einhergehen, überlegene Ergebnisse gegenüber alleiniger Strahlentherapie erzielt, hat sich der anerkannte Behandlungsstandard für diese Population nicht mehr geändert. Ebenso gab es bis zur vorliegenden Zulassungserweiterung keine zugelassenen Therapieoptionen, die vor der Operation oder nach Abschluss der postoperativen Radio- oder Radiochemotherapie gegeben werden konnten (64). Da für die kurative Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC neben der essentiell durchzuführenden Tumoresektion bislang nur strahlen- und/oder chemotherapeutische Optionen samt den geschilderten Einschränkungen bei der Wirksamkeit und den damit verknüpften nebenwirkungsbedingten Risiken verfügbar sind, besteht ein hoher Bedarf an neuen Behandlungsstrategien, mit denen die Rezidivraten gesenkt und das Gesamtüberleben verbessert werden können.

In der Behandlung des rezidierten und/oder metastasierten HNSCC ist mit Immuntherapeutika, namentlich den Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab, eine neue Klasse von systemischen Wirkstoffen bereits zugelassen und hat sich im Rahmen ihrer zugelassenen Anwendungsgebiete als Behandlungsstandard etabliert (10, 28, 31). Diese Erfolge in den palliativen Therapielinien lieferten den Anstoß, diese Wirkstoffklasse auch für den möglichen Einsatz in den noch kurativ behandelbaren Stadien der Erkrankung klinisch zu testen – mit vielversprechenden Resultaten (65).

In zwei nicht-randomisierten Phase-II-Studien zum Einsatz von Pembrolizumab bei der Behandlung von Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC, in denen Pembrolizumab vor der Resektion neoadjuvant und anschließend adjuvant zusätzlich zu Radiochemotherapie verabreicht wurde, konnte gezeigt werden, dass der neoadjuvante Einsatz pathologisches Ansprechen erzielen kann und dass ein perioperativer Therapieansatz bei diesen Patient:innen möglich und sinnvoll ist (66-68). In der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 689, die der vorliegenden Zulassungserweiterung zugrunde liegt, wurden Patient:innen mit resezierbarem HNSCC im Stadium III–IVA im Interventionsarm neoadjuvant

mit Pembrolizumab als Monotherapie und nach erfolgter Resektion in Abhängigkeit vom patientenindividuell erhobenen postoperativen Rezidivrisiko adjuvant weiterbehandelt: Patient:innen mit einem niedrigen Risiko erhielten Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie alleine, Patient:innen mit einem hohen Risiko Pembrolizumab in Kombination mit Radiotherapie und Cisplatin. Patient:innen im Vergleichsarm erhielten vor der Resektion keine neoadjuvante Therapie; nach der Resektion wurden auch sie in Abhängigkeit vom patientenindividuell erhobenen postoperativen Rezidivrisiko adjuvant weiterbehandelt: Patient:innen mit niedrigem Risiko erhielten eine Radiotherapie und Patient:innen mit hohem Risiko eine Radiotherapie in Kombination mit Cisplatin. Die zulassungsbegründende Studie KEYNOTE 689 ist die erste positive Phase-III-Studie seit mehr als zwei Jahrzehnten für Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC und erbrachte überzeugende Wirksamkeitsdaten für die Behandlung mit Pembrolizumab im perioperativen Setting. Die Hinzunahme von Pembrolizumab zum bisherigen Therapiestandard verlängert die Überlebensdauer der Patient:innen und senkt das Sterberisiko gegenüber der alleinigen adjuvanten Standard-Radiotherapie (mit oder ohne Cisplatin). Darüber hinaus reduziert Pembrolizumab das Risiko einer Krankheitsprogression, insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen, und erhöht damit die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Tumorfreiheit. Die zusätzliche Gabe der aktiven Substanz — auch in Form einer zusätzlichen neoadjuvanten Therapiephase — geht nicht mit einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik, des allgemeinen Gesundheitszustands oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher; die Nebenwirkungen zeigen sogar Vorteile (vgl. Modul 4A des vorliegenden Dossiers). Bemerkenswert ist außerdem, dass in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 689 im Interventionsarm durch Pembrolizumab die Verteilung zwischen niedrigem und hohem postoperativen Risiko zugunsten des niedrigen postoperativen Risikos verschoben wird, sodass häufiger auf Cisplatin verzichtet und die damit einhergehenden Belastungen für die Patient:innen vermieden werden können.

Mit der Zulassung von Pembrolizumab steht Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet nun erstmals ein perioperativer immunonkologischer Therapieansatz zur Verfügung. Hierdurch wird der bisherige aus rein adjuvanten Therapieoptionen bestehende Behandlungsstandard signifikant um eine innovative und hochwirksame perioperative Therapie erweitert und leistet somit einen essenziellen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Kopf-Hals-Karzinom umfasst ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit verschiedenen Tumorentitäten und Therapiesituationen (vgl. Abschnitt 3.2.1). Epidemiologische Daten stehen für dieses Patientenkollektiv nur begrenzt und oft nur für Teile der davon umfassten Entitäten zur Verfügung bzw. sind auch nur teilweise öffentlich zugänglich. Die im vorliegenden Abschnitt aufgeführten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehen sich daher auf die Gesamtheit der Tumoren der Kopf-Hals-Region (ICD-10 C00-C14, C30-C32). Die weitere Eingrenzung auf die Zielpopulation der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patient:innen erfolgt im Anschluss in Abschnitt 3.2.4.

Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen und die Überlebensraten der Tumoren der Kopf-Hals-Region ist in Tabelle 3-8, Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 zusammengefasst. Den umfassendsten Überblick hierzu bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) (69). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter werden zudem der aktuellen Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI aus dem Jahr 2023 entnommen (7).

Tabelle 3-8: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Kopf-Hals-Region in Deutschland (I)

Diagnose (ICD-10)		2021		2022	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	4.404	9.593	4.277	8.912
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	298	415	350	415
	Nasennebenhöhle (C31)	150	259	97	268
	Kehlkopf (C32)	491	2.811	456	2.611
Rohe Erkrankungsrate ^a	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	10,4	23,4	10,1	21,6
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	0,7	1,0	0,8	1,0
	Nasennebenhöhle (C31)	0,4	0,6	0,2	0,6
	Kehlkopf (C32)	1,2	6,8	1,1	6,3
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	6,3	15,9	6,1	14,7
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	0,4	0,7	0,5	0,7
	Nasennebenhöhle (C31)	0,2	0,4	0,1	0,4
	Kehlkopf (C32)	0,7	4,5	0,7	4,1
Sterbefälle	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	1.421	3.796	1.462	3.761
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	17	31	14	34
	Nasennebenhöhle (C31)	61	122	52	120
	Kehlkopf (C32)	195	1.107	205	1.174
Rohe Sterberate ^a	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	3,4	9,2	3,4	9,2
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	0,0	0,1	0,0	0,1
	Nasennebenhöhle (C31)	0,1	0,3	0,1	0,3
	Kehlkopf (C32)	0,5	2,7	0,5	2,8
Standardisierte Sterberate ^{a, b}	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	1,7	5,9	1,7	5,8
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	0,0	0,0	0,0	0,0
	Nasennebenhöhle (C31)	0,1	0,	0,1	0,2
	Kehlkopf (C32)	0,2	1,6	0,3	1,7
a: Je 100.000 Personen					
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976)					
ICD-10: International Classification of Diseases Version 10					
Quelle: (69)					

Tabelle 3-9: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Kopf-Hals-Region in Deutschland (II)

Diagnose (ICD-10)*		Frauen	Männer	Frauen	Männer
		2019		2020	
Mittleres Erkrankungsalter ^a	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	67	64	68	65
	Kehlkopf (C32)	66	67	67	67
		2018		2019	
5-Jahres-Prävalenz	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	15.060	30.940	15.400	30.641
	Kehlkopf (C32)	2.058	10.460	2.136	10.268
Rohe Prävalenzrate ^b	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	35,8	75,5	36,6	74,7
	Kehlkopf (C32)	4,9	25,5	5,1	25,0
*Zahlen für ICD-10 C30 und C31 nicht verfügbar; Zahlen zur Prävalenz aktuell nur bis 2019 berichtet a: Median b: Je 100.000 Personen ICD-10: International Classification of Diseases Version 10 Quellen: (7, 70)					

Tabelle 3-10: Übersicht der Überlebensraten für Patient:innen mit Tumoren der Kopf-Hals-Region in Deutschland

Diagnose (ICD-10)*		nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2019-2020) ^{a, b}	Mundhöhle und Rachen (C00–C14)	57 (54–65)	46 (42–53)	41 (39–44)	31 (27–36)
	Kehlkopf (C32)	60	56 (48–59)	42	37 (30–41)
Relative Überlebensrate (2019-2020) ^b	Mundhöhle und Rachen (C00–C14)	64 (62–73)	52 (46–61)	53 (50–58)	41 (35–47)
	Kehlkopf (C32)	65	64 (54–69)	51	51 (40–55)
*Zahlen für ICD-10 C30 und C31 nicht verfügbar a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) ICD-10: International Classification of Diseases Version 10 Quelle: (7)					

Beim Auftreten von Tumoren der Kopf-Hals-Region zeigen sich deutliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. So erkrankten Männer insgesamt deutlich häufiger an Tumoren der Kopf-Hals-Region, was vor allem auf deren höheren Tabak- und Alkoholkonsum zurückgeführt wird (7, 17). Bei Männern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter von 65-69 (Mundhöhle und Rachen) bzw. 70-74 Jahren (Kehlkopf) auf, bei Frauen in der Altersgruppe über 85 Jahre (Mundhöhle und Rachen) und ebenfalls zwischen 70-74 Jahren (Kehlkopf) (Abbildung 2 und Abbildung 3).

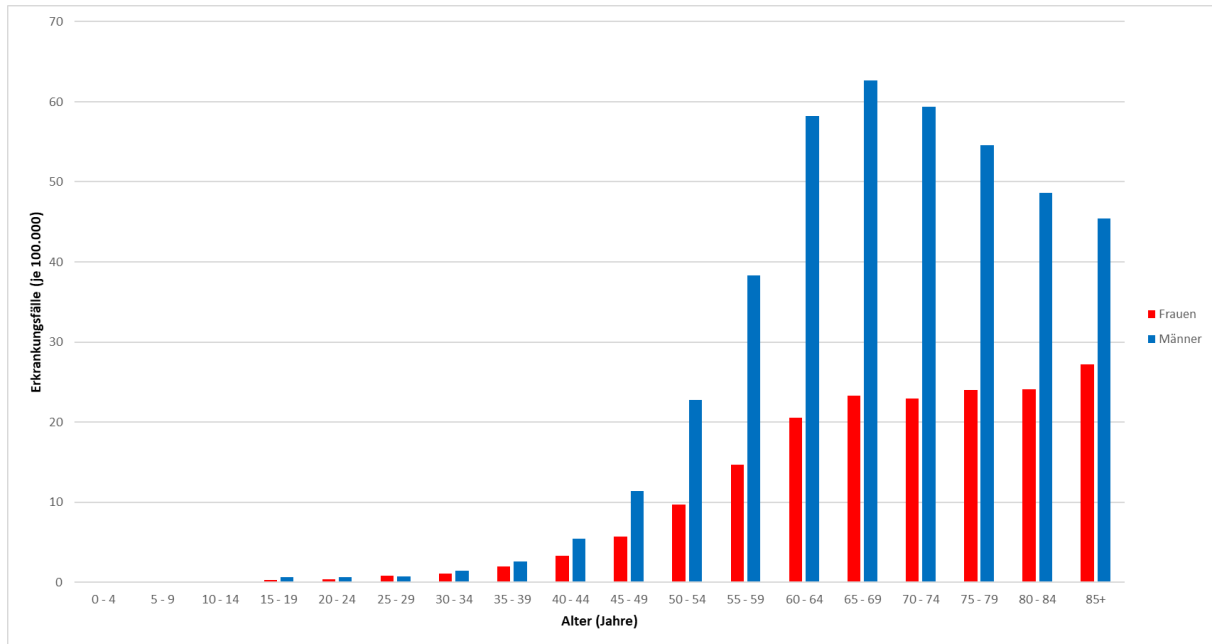


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) in Deutschland im Jahr 2022.

ICD-10: International Classification of Diseases Version 10

Quelle: (71); eigene grafische Aufarbeitung

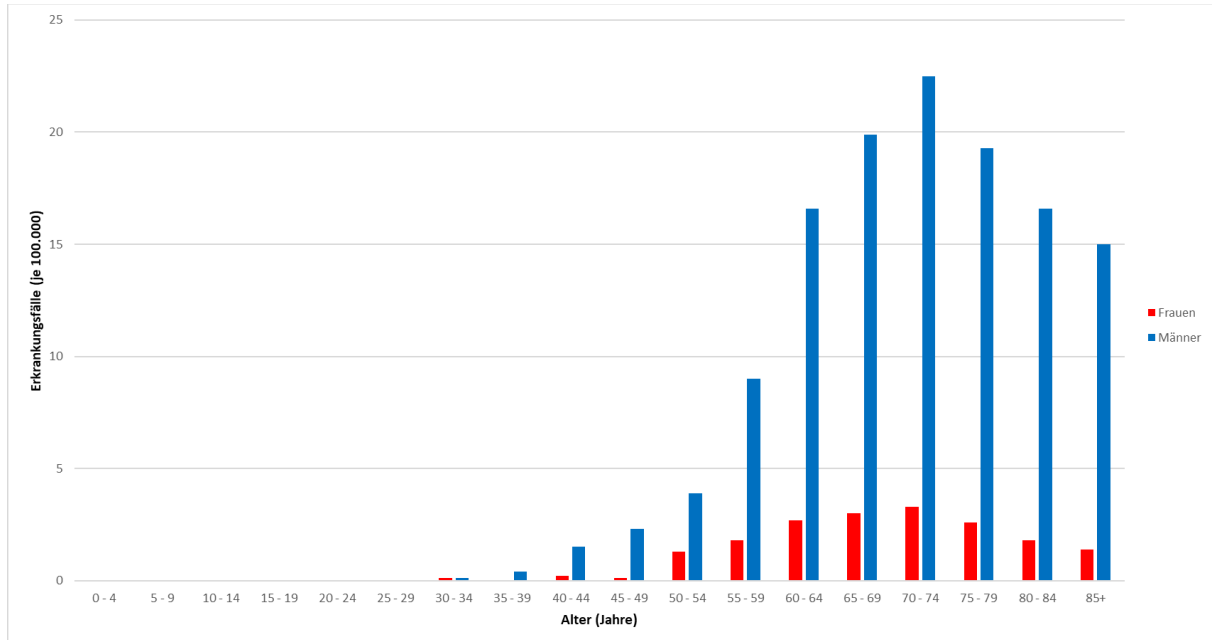


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren des Kehlkopfs (ICD-10 C32) in Deutschland im Jahr 2022.

ICD-10: International Classification of Diseases Version 10

Quelle: (71); eigene grafische Aufarbeitung

Inzidenz – Datenbasis ZfKD

Im Jahr 2022 erkrankten 17.386 Personen an einem Tumor der Kopf-Hals-Region (ICD-10 C00-C14, C30-C32), von denen etwa 70 % Männer waren (Männer: 12.206; Frauen: 5.180) (siehe Tabelle 3-8).

Prävalenz – Datenbasis ZfKD

Im Jahr 2019 betrug die 5-Jahres-Prävalenz für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) in Deutschland bei den Männern 30.641 und bei den Frauen 15.400; Tumoren des Kehlkopfes waren bei 10.268 Männern und 2.136 Frauen prävalent (siehe Tabelle 3-9). Hieraus ergibt sich eine 5-Jahres-Prävalenz von insgesamt 58.445 über beide Geschlechter. Angaben zur Prävalenz von Tumoren der Nasenhöhle und des Mittelohrs (C30) und der Nasennebenhöhle (C31) liegen nicht vor. Diese Tumoren sind in Europa äußerst selten und stellen nur 0,2 % bzw. 3 % aller Kopf-Hals-Tumoren dar (6).

3.2.4 Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab	Neoadjuvante und anschließende adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC; unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils mit oder ohne Cisplatin	2.137-5.228	1.907-4.666
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus internationalen Studien herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 4. Patientenzahlen werden sämtlich mathematisch auf ganze Zahlen gerundet angegeben; die einzelnen Rechenschritte in der zugrunde liegenden Excel-Tabelle aber ausnahmslos mit den exakten Zahlenwerten durchgeführt, um kumulative Rundungsfehler zu vermeiden (72).

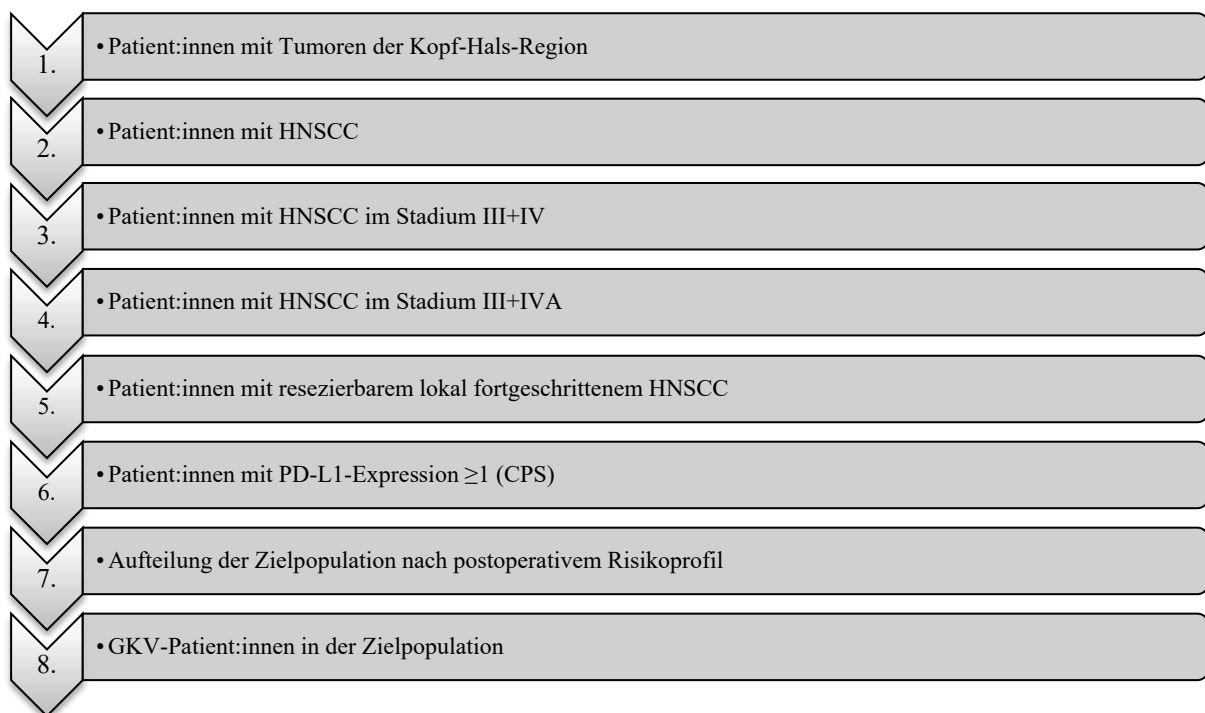


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1

1. Patient:innen mit Tumoren der Kopf-Hals-Region

Um eine geschätzte Zahl für die Inzidenz der Patient:innen mit Tumoren der Kopf-Hals-Region im Jahr 2025 zu ermitteln, wird diese mittels Extrapolation auf Grundlage der vom ZfKD für die letzten zehn verfügbaren Jahre (2013-2022) berechnet:

Tabelle 3-12: Inzidenz von Tumoren der Kopf-Hals-Region für Deutschland in den Jahren 2013-2022

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)
2013	weiblich	12,1	4.990
	männlich	34,9	13.743
2014	weiblich	12,1	5.010
	männlich	34,2	13.607
2015	weiblich	12,8	5.272
	männlich	33,9	13.637
2016	weiblich	12,0	5.018
	männlich	33,6	13.674
2017	weiblich	12,7	5.338
	männlich	33,4	13.585
2018	weiblich	12,9	5.398
	männlich	33,1	13.537
2019	weiblich	13,1	5.545
	männlich	33,1	13.587
2020	weiblich	12,4	5.227
	männlich	31,4	12.918
2021	weiblich	12,7	5.343
	männlich	31,8	13.078
2022	weiblich	12,2	5.180
	männlich	29,5	12.206
Quelle: (69)			

Veränderung der Inzidenz

In den letzten zehn Jahren kam es bei den Frauen zu einem leichten Anstieg der Neuerkrankungen; insbesondere erkrankten sie in den letzten Jahren häufiger an bösartigen Tumoren der Mundhöhle und der angrenzenden Rachenregion. Bei den Männern sind die Raten hingegen rückläufig (69, 72).

Für die Schätzung der Inzidenzraten im Jahr 2025 wird bei den Frauen von einem leichten Anstieg der Inzidenz, bei Männern hingegen von einem Rückgang ausgegangen. Da für die Jahre 2023 und 2024 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für 2025 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2013-2022 (siehe Tabelle 3-12). Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = 0,04x + 12,28$; $R^2 = 0,0971$

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = -0,483x + 35,547$; $R^2 = 0,8544$

Die Inzidenzen (Fallzahl) für das aktuelle und die kommenden fünf Jahre (2025-2030) werden anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Es ergeben sich die in Tabelle 3-13 dargestellten Zahlen.

Tabelle 3-13: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00 - C14, C30 - C32) für Deutschland im Jahr 2025 und die nachfolgenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2) ^a	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)
2025	weiblich	43.043	12,8	5.509
	männlich	41.646	29,3	12.189
2026	weiblich	43.093	12,8	5.533
	männlich	41.684	28,8	11.999
2027	weiblich	43.130	12,9	5.555
	männlich	41.709	28,3	11.805
2028	weiblich	43.153	12,9	5.575
	männlich	41.723	27,8	11.607
2029	weiblich	43.163	13,0	5.594
	männlich	41.724	27,3	11.406
2030	weiblich	43.160	13,0	5.611
	männlich	41.715	26,9	11.202

a: Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes; Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021)

Angaben basieren auf eigenen Berechnungen. Es wird angenommen, dass die rohen Raten der Inzidenz und Prävalenz bei den Frauen ansteigen und bei den Männern sinken

G1 L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2070 für Jungen 84,6/Mädchen 88,2 Jahre, Wanderungssaldo: Rückgang von 1,3 Millionen in 2022 auf 250.000 in 2033

ICD-10: International Classification of Diseases Version 10

Quelle: (69, 72, 73)

Die Inzidenz von Patient:innen mit neu diagnostiziertem Karzinom der Kopf-Hals-Region im Jahr 2025 in Deutschland beträgt demnach geschätzt **17.698**, davon sind 5.509 Frauen und 12.189 Männer.

2. Patient:innen mit HNSCC

Der prozentuale Anteil an Patient:innen mit einem HNSCC kann über die in verschiedenen deutschen Krebsregistern veröffentlichten Daten abgeleitet werden. Es konnten 14 epidemiologische Landeskrebsregister identifiziert werden, die Informationen zur histologischen Verteilung der Tumoren der Kopf-Hals-Region teils über interaktive Datenbankabfragen und teils über detaillierte Jahresberichte zum Krebsgeschehen liefern. Herangezogen werden von diesen ausschließlich diejenigen, die neben Angaben zu Neubildungen der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) mindestens auch Angaben zu Neubildungen des Kehlkopfs (ICD-10 C32) enthalten (Tabelle 3-14).

Zahlen aus Datenbankabfragen

Der interaktive Bericht des Krebsregisters Baden-Württemberg enthält epidemiologische Daten und Auswertungen zu Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefällen in Baden-Württemberg, aktuell bis einschließlich zum Jahr 2021. In diesem Bericht sind alle bis Juni 2023 im Krebsregister Baden-Württemberg registrierten Krebsneuerkrankungen eingegangen. Die Vollständigkeit der Erfassung ist mit über 90 % der erwarteten Krebsneuerkrankungen für das Diagnosejahr 2021 in Baden-Württemberg hoch.

Der interaktive Bericht des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters Brandenburg-Berlin enthält Daten und Auswertungen zu Krebserkrankungen von Personen, die in Brandenburg bzw. Berlin onkologisch versorgt wurden (oder ihren Wohnsitz in Brandenburg bzw. Berlin haben). Aktuell werden Daten bis einschließlich 2022 berichtet (Datenstand 31.07.2024). Angaben zur Vollständigkeit der Erfassung macht das Register nicht.

Der interaktive Bericht des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen (EKN) enthält epidemiologische Daten und Auswertungen zu Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefällen in Niedersachsen im Jahr 2023 und früheren Jahren. In diesem Bericht sind alle bis Ende Juni 2025 im EKN registrierten Krebsneuerkrankungen eingegangen. Die Vollständigkeit der Erfassung ist mit 97,3 % der erwarteten Krebsneuerkrankungen für das Diagnosejahr 2023 in Niedersachsen hoch.

Der interaktive Bericht des Landeskrebsregisters Nordrhein-Westfalen enthält Daten und Auswertungen zu Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefällen in Nordrhein-Westfalen im Jahr 2023 und in vorangegangenen Jahren. In diesen Bericht sind alle bis zum 04.07.2025 im Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen registrierten Krebsneuerkrankungen eingegangen. Die Daten des Jahres 2023 werden als vorläufig bezeichnet, da die der Statistik zu Grunde liegende Datenerfassung noch nicht abgeschlossen sei. Zur Vollständigkeit der Erfassung gibt das Register lediglich an, dass das Qualitätskriterium „sehr gut“ erreicht werde.

Der interaktive Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz enthält Auswertungen zur onkologischen Situation in Rheinland-Pfalz, basierend auf den Daten des Krebsregisters

Rheinland-Pfalz (Datenstand 05.05.2025). Angaben zur Vollständigkeit der Erfassung macht das Register nicht.

Der interaktive Bericht des Krebsregisters Schleswig-Holstein dokumentiert epidemiologische Daten und Auswertungen zu Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefällen in Schleswig-Holstein im Jahr 2023 und in vorangegangenen Jahren zu Personen mit Wohnort in Schleswig-Holstein. In diesem Bericht sind alle bis 31.12.2024 im Krebsregister Schleswig-Holstein registrierten Krebsneuerkrankungen eingegangen. Die Vollständigkeit der Erfassung wird mit über 95 % der erwarteten Krebsneuerkrankungen für das Diagnosejahr 2023 in Schleswig-Holstein als sehr hoch angegeben.

Alle aufgezählten Landeskrebsregister enthalten in ihren interaktiven Berichten Informationen zur histologischen Verteilung sowohl für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens als auch des Kehlkopfes (ICD-10 C32); das klinisch-epidemiologische Krebsregister Brandenburg-Berlin und das Krebsregister Rheinland-Pfalz berichten sogar Daten zu allen im vorliegenden Anwendungsgebiet enthaltenen Entitäten.

Zahlen aus Jahresberichten zum Krebsgeschehen

Der Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters beinhaltet Daten zu den in den Jahren 2015-2019 in Bayern neu an Krebs erkrankten Patient:innen. Für das Jahr 2019 wurden 63.967 Krebsneuerkrankungen an das Krebsregister gemeldet. Das Register gibt an, dass ab dem Diagnosejahr 2003 von einer Erfassungsrate über 90 % für Gesamtbayern ausgegangen werden kann (74).

Der aktuelle Jahresbericht 2025 des Hessischen Krebsregisters stellt das Krebsgeschehen in Hessen von 2019 bis 2023 dar (75). Zahlen zu Neuerkrankungen sind hierbei dem Datenbestand des Hessischen Krebsregisters entnommen. Aus dem Jahr 2023 liegt ein weiterer identisch aufgebauter Jahresbericht vor, der das Krebsgeschehen der Jahre 2016 bis 2020 abbildet (76). Die Vollständigkeit des Hessischen Krebsregisters liegt laut eigener Angabe in den Jahresberichten ab dem Diagnosejahre 2016 bei über 90 %.

Alle aufgezählten Jahresberichte enthalten Informationen zur histologischen Verteilung sowohl für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) als auch des Kehlkopfes (ICD-10 C32).

Tabelle 3-14: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Plattenepithelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der Kopf-Hals-Region

Krebsregister/Berichtsjahr(e) (Quelle)	ICD-10	Patient:innen mit HNSCC		
		N	n	Anteil
Baden-Württemberg (aggregierte Zahlen der Jahre 2015-2021) (77)	C00-C14	10.859	8.133	74,9 %
	C32	2.688	2.402	89,4 %
	Gesamt	13.547	10.535	77,8 %
Bayern (2019) (74) (Seiten 48 & 125)	C00-C14	1.792	1.570	87,6 %
	C32	426	416	97,7 %
	Gesamt	2.218	1.986	89,5 %
Berlin (aggregierte Zahlen der Jahre 2017-2022) (78)	C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2	1.516	1.386	91,4 %
	C07, C08	264	49	18,6 %
	C01, C09-C14	2.093	1.970	94,1 %
	C30, C31	272	168	61,8 %
	C32	945	883	93,4 %
	Gesamt	5.090	4.456	87,5 %
Brandenburg (aggregierte Zahlen der Jahre 2017-2022) (79)	C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2	1.415	1.318	93,1 %
	C07, C08	139	32	23,0 %
	C01, C09-C14	1.839	1.733	94,2 %
	C30, C31	151	83	55,0 %
	C32	771	733	95,1 %
	Gesamt	4.315	3.899	90,4 %
Hessen (2016-2020) (76) (Seiten 31 & 87)	C00-C14	781	687	88,0 %
	C32	202	196	97,0 %
	Gesamt	983	883	89,8 %
Hessen (2019-2023) (75) (Seiten 31 & 87)	C00-C14	589	521	88,5 %
	C32	211	209	99,1 %
	Gesamt	800	730	91,3 %
Niedersachsen (aggregierte Zahlen der Jahre 2019-2023) (80)	C00-C14	7.055	6.099	86,4 %
	C32	1.613	1.506	93,4 %
	Gesamt	8.668	7.605	87,7 %
Nordrhein-Westfalen (aggregierte Zahlen der Jahre 2019-2023) ^a (81)	C00-C14	13.715	11.663	85,0 %
	C32	3.715	3.404	91,6 %
	Gesamt	17.430	15.067	86,4 %

Krebsregister/Berichtsjahr(e) (Quelle)	ICD-10	Patient:innen mit HNSCC		
		N	n	Anteil
Rheinland-Pfalz (aggregierte Zahlen der Jahre 2016-2022) (82)	C00-C14	4.758	4.016	84,4 %
	C30	239	182	76,2 %
	C31	101	60	59,4 %
	C32	1.105	1.018	92,1 %
	Gesamt	6.203	5.276	85,1 %
Schleswig-Holstein (aggregierte Zahlen der Jahre 2014-2023) (83)	C00-C14	5.420	4.822	89,0 %
	C32	1.288	1.233	95,7 %
	Gesamt	6.708	6.055	90,3 %
Gesamt	C00-C14 und C32	65.962	56.492	85,6 % (77,8 %– 91,3 %)
a: die Daten für 2023 sind laut eigenen Angaben des Registers noch vorläufig ICD-10: International Classification of Diseases Version 10, HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; k. A.: keine Angabe; N: Gesamtzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen; n. a.: nicht anwendbar				

Einschränkend ist anzumerken, dass nur in den interaktiven Berichten der Krebsregister Brandenburg-Berlin und Rheinland-Pfalz Angaben zur histologischen Klassifikation der seltenen Tumoren der Nasenhöhle und des Mittelohrs (ICD-10 C30) sowie der Nasennebenhöhle (ICD-10 C31) gemacht werden. Es ist dennoch davon auszugehen, dass die in Tabelle 3-14 zusammengefassten Angaben eine gute Näherung an den tatsächlichen Anteil der Patient:innen mit neudiagnostiziertem HNSCC in Deutschland darstellen. Es ergibt sich eine Spanne zwischen 77,8 % und 91,3 %. Wendet man diese Werte auf die Schritt 1 ermittelte Inzidenz von 17.698 Neuerkrankungen mit Tumoren der Kopf-Hals-Region in Deutschland im Jahr 2025 an, ergibt sich eine Spanne von **13.763 bis 16.149** Fällen mit einem HNSCC.

3. Patient:innen mit HNSCC im Stadium III + IV

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird die Zielpopulation gemäß Fachinformation von Pembrolizumab als erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC definiert (32). Gemäß Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 689 ist das lokal fortgeschrittene HNSCC auf Patient:innen im UICC-Stadium III-IVA eingeschränkt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). In Schritt 3 der Herleitung wird nachfolgend zunächst der Anteil an Patient:innen mit HNSCC im Stadium III + IV ermittelt.

Angaben zur Verteilung der jeweiligen Inzidenzen von Tumoren der Kopf-Hals-Region auf die einzelnen UICC-Stadien finden sich ebenfalls in den Jahresberichten und interaktiven Datenbanken der Landeskrebsregister. Diese können zunächst herangezogen werden, um eine Schätzzahl dafür zu ermitteln, wie hoch der Anteil an Patient:innen im Stadium III und IV ist. Konkret werden im Folgenden für diesen Schritt die bereits für Schritt 2 verwendeten Quellen

aus Bayern, Berlin/Brandenburg, Hessen, Rheinland-Pfalz und Schleswig-Holstein herangezogen. Zusätzlich werden noch folgende Quellen berücksichtigt:

- a) eine Übersichtspublikation des Tumorregisters München, in welcher 9.373 in den Jahren 1998-2013 im Zentrum dokumentierte Fälle mit Tumoren der Kopf-Hals-Region unter anderem nach Lokalisation (Mundhöhle, Oropharynx, Nasopharynx, Hypopharynx und Larynx) und UICC-Stadium aufgeschlüsselt werden (5).
- b) der Jahresbericht 2020 des Hessischen Krebsregisters, in dem die Diagnosen ICD-10 C00-C14 und ICD-10 C32 speziell für das Jahr 2016 aufgeschlüsselt nach UICC-Stadium berichtet werden und, anders als in den ebenfalls herangezogenen Jahresberichten der Jahre 2023 und 2025, für Stadium IV zusätzlich auch die Verteilung nach Substadien (IVA-IVC) angegeben ist (84).
- c) die interaktive Datenbank des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern, in der Zahlen für die Diagnosejahre 2017–2022 aufgeschlüsselt nach UICC-Stadium berichtet werden, und zwar separat für die Entitäten Mundbereich (ICD-10 C00-C06 ohne C00.0-C00.2), Große Speicheldrüsen (ICD-10 C07-C08), Naso-, Oro-, Hypopharynx (ICD-10 C09-C14 ohne C14.8), Nase, Nasennebenhöhlen und Mittelohr (ICD-10 C30-C31) und Kehlkopf (ICD-10 C32) (85).
- d) der Jahresbericht 2024 des Landeskrebsregisters Thüringen, der Zahlen für das Diagnosejahr 2022 (ICD-10 C00-C14) nach UICC-Stadien aufgeschlüsselt berichtet (86).
- e) der Jahresbericht 2025 der zertifizierten Kopf-Hals-Tumor-Zentren in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Dieser berichtet für das Kennzahlenjahr 2022 Zahlen für Mundhöhle (ICD-10 C00-C06), Pharynx (ICD-10 C09-C13), Nasenhaupt- & Nebenhöhle (ICD-10 C30-C31) sowie Larynx (ICD-10 C32); für ICD-10 C00-C06 und ICD-10 C30-C31 auch aufgeschlüsselt nach UICC-Stadium (52).

Tabelle 3-15: Verteilung der Inzidenzen von Tumoren der Kopf-Hals-Region auf die UICC-Stadien

Krebsregister/Berichtsjahr(e) (Quelle)	Fälle gesamt	Fälle im Stadium I-IV	Fälle im Stadium III-IV	Anteil Fälle im Stadium III-IV ^a
Tumorregister München (1998-2013) ^b (5) (Tab. 3)	9.373	7.129	4.891	68,6 %
Bayern (2015-2019) ^c (74) (Seite 48, Abb. 3.2b und Seite 125, Abb. 3.9b)	2.206	1.493	947	63,4 %
Berlin (2017 + 2019-2022) ^c (87)	4.228	3.420	2.040	59,6 %
Brandenburg (2017 + 2019-2022) ^c (88)	3.504	3.039	1.952	64,2 %
Hessen (2016) ^d (84) (Seiten 28; 56)	960	521	329	63,1 %

Krebsregister/Berichtsjahr(e) (Quelle)	Fälle gesamt	Fälle im Stadium I-IV	Fälle im Stadium III-IV	Anteil Fälle im Stadium III-IV ^a
Hessen (2016-2020) ^d (76) (Seiten 33; 89)	2.365	2.034	993	48,8 %
Hessen (2019-2023) ^d (75) (Seiten 33; 89)	2.485	2.032	1.030	50,7 %
Mecklenburg-Vorpommern (2017-2022) ^e (85)	2.699	2.271	1.299	57,2 %
Rheinland-Pfalz (2016-2022) ^f (82)	4.794	3.340	2.012	60,2 %
Schleswig-Holstein (2016-2023) ^d (89)	4.540	3.762	2.467	65,6 %
Thüringen (2022) ^g (86) (Seite 24)	448	383	265	69,2 %
DKG Jahresbericht Kopf-Hals- Tumor-Zentren 2025 (Auditjahr 2024 / Kennzahlenjahr 2023) ^h (52) (Seite 9)	4.856	4.738	2.620	55,3 %
Summe	42.458	34.140	20.845	61,1 % (48,8 %-69,2 %)
a: bezogen auf im Stadium I-IV klassifizierte Fälle b: Summe aus Mundhöhle (C00-C06), Oropharynx (C10), Nasopharynx (C11), Hypopharynx (C13) und Kehlkopf (C32) c: Summe aus Mundbereich (C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2), Speicheldrüsen (C07, C08), Naso-, Oro- bis Hypopharynx (C01, C09-C14 ohne C14.8), Nase, Nasennebenhöhlen und Mittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (C32); enthält auch einige wenige als „Stadium 0“ klassifizierte Fälle d: Summe aus Lippe, Mundhöhle und Rachen (C00-C14) und Kehlkopf (C32) e: Summe aus Mundbereich (C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2), , Große Speicheldrüsen (C07-C08) und Naso-, Oro- bis Hypopharynx (C09-C14 ohne C14.8), Nase, Nasennebenhöhlen und Mittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (C32) f: Summe aus Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Nasenhöhle und Mittelohr (C30), Nasennebenhöhle (C31) und Kehlkopf (C32) g: Mundhöhle und Rachen (C00-C14) h: Summe aus Mundhöhle (C00-C06) und Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle (C30-C31) DKG: Deutsche Krebsgesellschaft; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (72)				

Auch bei den in Tabelle 3-15 zusammengefassten Quellen gibt es Unterschiede hinsichtlich der Abdeckung der vom Kopf-Hals-Karzinom umfassten Entitäten. Daher entsteht bei gleichwertigem Heranziehen aller Zahlen eine gewisse Unsicherheit. Im Durchschnitt aller Quellen beträgt der Anteil der Fälle im Stadium III-IV 61,1 % aller in die Stadien I-IV klassifizierten Fälle, bei einer Spanne zwischen 48,8 % und 69,2 %. Wendet man diesen Durchschnittswert auf die in Schritt 2 ermittelte Spanne an Patient:innen mit einem HNSCC an, ergibt sich eine Spanne von **8.403 bis 9.860** Fällen in Stadium III + IV. Diese Zahlen werden in den nachfolgenden Schritten als Ausgangsbasis für die Ermittlung der Patientenzahlen in der Zielpopulation herangezogen.

4. Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem HNSCC (Stadium III + IVA)

Wie bereits im vorherigen Schritt erwähnt, ist das lokal fortgeschrittene HNSCC gemäß Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 689 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation (32)) auf Patient:innen im UICC-Stadium III-IVA eingeschränkt. Um zu ermitteln, wie hoch der Anteil der Patient:innen in diesen Stadien an der im Schritt zuvor ermittelten Zahl der Patient:innen mit einem HNSCC in den Stadien III-IV ist, werden im Folgenden die Angaben aus zwei unterschiedlichen Quellen zusammengefasst.

Im Jahresbericht 2025 der zertifizierten Kopf-Hals-Tumor-Zentren in der DKG werden Primärfallzahlen zu den Tumorentitäten Mundhöhle (ICD-10 C00-C06), Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle (ICD-10 C30-C31), Rachen (Pharynx) (ICD-10 C09-C13), Larynx (ICD-10 C32) und Speicheldrüsen (ICD-10 C07-C08) berichtet. Diese werden zusätzlich nach UICC-Stadien und Substadien aufgeschlüsselt – allerdings lediglich für die beiden erstgenannten Entitäten (52). Darin werden für das Kennzahlenjahr 2023 2.620 Fälle mit einer Primärdiagnose im Stadium III oder IV berichtet; davon waren 2.056 Fälle im Stadium III-IVA, was einem Anteil von 78,5 % entspricht (Zahlen berechnet aus den Angaben auf Seite 9).

Der Jahresbericht 2020 des Hessischen Krebsregisters berichtet für das Diagnosejahr 2016 960 Fälle mit einer Primärdiagnose eines Kopf-Hals-Karzinoms der Mundhöhle oder des Rachens (ICD-10 C00–C14) bzw. des Kehlkopfs (ICD-10 C32); davon 521 Fälle mit vorliegender Klassifizierung in ein UICC-Stadium. Von diesen wurden 329 als Stadium III oder IV klassifiziert und 260 als Stadium III-IVA, was einem Anteil von 79,0 % entspricht (Zahlen berechnet aus den Angaben auf den Seiten 28 und 56) (84).

Beide genannten Quellen weisen Unsicherheiten auf: die Zahlen der DKG beziehen sich nur auf Mundhöhle (ICD-10 C00-C06) und Nasenhaupt- und Nasennebenhöhle (ICD-10 C30-C31), während die Daten des Hessischen Krebsregisters auf einer vergleichsweise kleinen Zahl Patient:innen basieren, von denen darüber hinaus mehr als 40 % als „unbekanntes“ Tumorstadium klassifiziert wurden. Für die weitere Ermittlung der Patientenzahlen in der Zielpopulation wird eine Spanne aus beiden Werten gebildet (78,5 %-79,0 %). Angewandt auf die in Schritt 3 ermittelte Spanne an Fällen mit einem HNSCC in Stadium III-IV ergibt sich so eine Spanne von **6.594 bis 7.792** Patient:innen mit einem lokal fortgeschrittenem HNSCC im Stadium III-IVA.

5. Patient:innen mit resezierbarem HNSCC im Stadium III-IV bzw. III+IVA

Gemäß den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 689 umfasst der Anwendungsbereich der vorliegenden Zulassungserweiterung resezierbare Patient:innen mit HNSCC im Stadium III-IVA (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (32). Nicht alle Patient:innen, die mit einem HNSCC im Stadium III oder IVA diagnostiziert werden, können aber auch tatsächlich operiert werden. Dies hängt damit zusammen, dass die Resektabilität gerade beim Kopf-Hals-Karzinom nicht ausschließlich von der reinen Größe des Tumors bedingt wird. Neben allgemein gegebenen Einschränkungen wie dem Allgemeinzustand der Patient:innen sowie gegebenenfalls vorhandenen Komorbiditäten, spielt die Lokalisierung des Tumors eine entscheidenden Rolle bei der Resektabilität. Je nach Nähe zu funktions- und/oder

überlebenswichtigen Strukturen und auch in Abhängigkeit von der Zugänglichkeit für einen chirurgischen Eingriff und der nach dem Eingriff zu erwartenden dauerhaften Beeinträchtigungen können auch kleine Tumoren als nicht resezierbar eingestuft werden. Die Einschätzung erfolgt patientenindividuell und möglichst immer unter Einbeziehung eines multidisziplinären Tumorboards sowie der individuellen Wünsche der Patient:innen (vgl. auch Abschnitt 3.2.2). Die DKG berichtet in ihrem Jahresbericht 2025 der zertifizierten Kopf-Hals-Tumor-Zentren 2.056 Fälle mit einem HNSCC entweder der Mundhöhle (ICD-10 C00-06) oder der Nasenhaupt- & Nebenhöhle (ICD-10 C30-C31), die im Stadium III oder IVA diagnostiziert wurden. Von diesen wurden 1.443 (70,2 %) als operative Primärfälle eingestuft (Zahlen berechnet aus den Angaben auf Seite 9) (52). Eine Reihe weiterer Quellen berichtet z. T. deutlich niedrigere Anteile, was aber mit daran liegen dürfte, dass sich diese Quellen auf das HNSCC in den Stadien III-IV beziehen und nicht nach Substadien aufschlüsseln (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Anteil Patient:innen mit HNSCC in den Stadien III-IV und primärer Tumoresektion

Quelle	Erhebungsland, Berichtsjahr(e)	Anzahl Patient:innen mit Operation		
		N	n	Anteil
Lee et al., 2020 (90) (Fig. 1 auf Seite 5)	Südkorea (Auswertung der Daten aus 13 Referenzzentren) 2005-2015	445	187	42,0 %
Muller dos Santos et al., 2021 (91) (Tab. 1 und 2 auf Seiten 7 und 8)	Brasilien (Datenbank der Universität São Paulo) 2000-2015	767	342	44,6 %
Cancer Research UK, 2025 ^a (92)	England (Offizielle landesweite Statistik) 2013-2022	11.477	4.454	38,8%
Kuhnt et al., 2024 (93) (Tab. 1)	Deutschland (Kassendatenauswertung der WIG2-Forschungsdatenbank) 2016-2020	1.010	402	39,8 %
a: Summierte Zahlen für Hypopharynx (C12, C13), Larynx (C10.1, C32), Mundhöhle (C00.3-C00.5, C02.0-C0.3, C02.8, C02.9, C05.0, C03, C04, C06), Oropharynx (C01, C09, C02.4, C05 außer C05.0, C10.0, C10.2-C10.4, C10.8, C10.9), Speicheldrüsen (C07, C08) und weitere Kopf-Hals-Tumoren (C11, C14.0, C14.2, C14.8, C30.0, C30.1, C31); n: nur als „Tumour resection only“, „Tumour resection and SACT“, „Tumour resection and Radiotherapy“ oder „Tumour resection, Radiotherapy and SACT“ erfasste Fälle HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; N: Gesamtzahl Patient:innen im Stadium III+IV; n: Patient:innen mit Operation; SACT: Systemic anti-cancer therapy; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung				

In der Gesamtschau liegt somit ein Schätzwert von 70,2 % für den Anteil operativer Fälle an Patient:innen im Stadium III-IVA und eine Schätzspanne von 38,8 %-44,6 % für den Anteil operativer Fälle an Patient:innen im Stadium III-IV vor. Wendet man die 70,2 % auf die in Schritt 4 ermittelten Zahlen für Patient:innen im Stadium III-IVA an, ergäbe sich eine Spanne

von 4.628-5.469 Patient:innen. Die aus Tabelle 3-16 ermittelte Schätzspanne muss hingegen auf die Schritt 3 ermittelten Zahlen für Patient:innen im Stadium III-IV angewandt werden. Das ergäbe eine Spanne von 3.261-4.397 Patient:innen. Um den durch die unterschiedliche Qualität der Quellen und den unterschiedlichen Bezug der Anteilswerte entstandenen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird somit für Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC im Stadium III-IV bzw. III+IVA eine Spanne von **3.261-5.469** Patient:innen angenommen. Diese Spanne bildet durch ihre Breite auch die Unsicherheiten ab, die zusätzlich dadurch entstehen, dass auch Quellen mit vergleichsweise geringen Patientenzahlen und von außerhalb des deutschen Versorgungskontexts in die Berechnung mit einfließen.

6. Patient:innen mit PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS)

Gemäß Zulassungstext umfasst die Zielpopulation von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und einer PD-L1-Expression (CPS) ≥ 1 (32). Beim Karzinom der Kopf-Hals-Region liegen allerdings, auch zehn Jahre nach Etablierung der ersten Immuncheckpoint-Inhibitoren als neue Therapien in der Onkologie, Erhebungen zur Höhe des Anteils von PD-L1-positiven Patient:innen an der Gesamtzahl weitestgehend nur als Auswertungen von klinischen Studien – und darüber hinaus hauptsächlich Studien im palliativen Therapiesetting – vor. Im Folgenden wird daher auf die der vorliegenden Zulassungserweiterung zugrunde liegende Studie KEYNOTE 689 und weitere Studien zurückgegriffen, die im Anwendungsgebiet Kopf-Hals-Karzinom durchgeführt wurden und in denen die PD-L1-Expression der Patient:innen nach CPS dokumentiert und berichtet wurde. Tabelle 3-17 gibt eine Übersicht über die herangezogenen Studien.

Tabelle 3-17: Prozentualer Anteil der Patient:innen mit HNSCC, die eine PD-L1-Expression aufweisen (CPS ≥ 1)

Quelle	Patient:innen gesamt (N)	Patient:innen mit PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS) (n) ^a	Anteil
KEYNOTE 689 (94) (Tab. 1 auf Seite 5)	714	682	95,5 %
KEYNOTE 412 (95) (Tab. 1 auf Seite 578)	804	685	85,2 %
KEYNOTE 040 (50) (Tab. 1 auf Seite 160)	495	387	78,2 %
KEYNOTE 048 (49) (Tab. 1 auf Seite 1921)	882	754	85,5 %
a: Anzahl der randomisierten Patient:innen, für die nach der zu Baseline vorgenommenen PD-L1-Testung ein PD-L1 CPS ≥ 1 festgestellt wurde CPS: Combined Positive Score; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; n: Anzahl an Patient:innen; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Neben der Studie KEYNOTE 689 wurde auch die Studie KEYNOTE 412 an Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem HNSCC durchgeführt, während die Studienteilnehmer:innen der KEYNOTE 040 und 048 jeweils an rezidiertem bzw. metastasiertem HNSCC litten. Es gibt

bislang keine schlüssigen Hinweise aus klinischen Untersuchungen, dass die PD-L1-Expression nach CPS beim HNSCC zwischen unterschiedlichen Stadien der Erkrankung signifikant variiert. Im Gegenteil – eine retrospektive Auswertung multizentrisch erhobener Daten von Patient:innen mit HNSCC und lokoregionären und/oder metastasierten Rezidiven ergab, dass zwischen den Primärtumoren und den Rezidiven zwar Unterschiede im PD-L1-Status feststellbar waren; ein Wechsel des Status zwischen „negativ“ und „positiv“ (gemessen an der Schwelle CPS < 1 vs. ≥ 1) oder umgekehrt fand aber lediglich im niedrigen einstelligen Prozentbereich statt (96). Es wird folglich angenommen, dass alle der in Tabelle 3-17 dargestellten Anteilswerte – mit den für klinische Studien üblichen Einschränkungen – gleichberechtigt auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen werden können. Aus den vier unterschiedlichen Anteilswerten errechnet sich ein gewichteter Mittelwert von 86,6 %. Wird dieser mit den in Schritt 5 ermittelten Patientenzahlen verrechnet, ergibt sich eine Spanne von **2.825-4.738** Patient:innen mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS).

7. Einteilung der Patient:innen nach postoperativem Risikoprofil

Die in Schritt 6 ermittelte Patientenpopulation muss noch weiter unterteilt werden, um die sich an die Operation anschließende adjuvante Behandlungsphase abzubilden. Ein entscheidender Faktor hierbei ist, wie hoch das Risiko der Patient:innen individuell eingeschätzt wird, nach der Operation ein Rezidiv zu erleiden. Basierend auf diesem Risikoprofil wird über die adjuvante Behandlungsstrategie entschieden: Patient:innen mit einem als hoch eingeschätzten postoperativen Rezidivrisiko erhalten eine adjuvante Radiotherapie mit simultaner Cisplatinhaltiger Chemotherapie, während diejenigen, deren Risiko als niedrig eingestuft wird, eine alleinige Radiotherapie erhalten. Ein postoperatives Vorliegen pathologischer Merkmale, die mit einem hohen Rezidivrisiko einhergehen (z. B. extranodale Ausdehnung und/oder positive Operationsränder) bildet die Grundlage für diese Entscheidung (vgl. auch Abschnitt 3.2.2).

Konkrete Angaben dazu, wie das Verhältnis der beiden Teilpopulationen ausfällt, sind der Literatur nicht zu entnehmen. Aus verschiedenen Publikationen lassen sich die Anteile aber berechnen, um daraus eine Schätzspanne zu ermitteln (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Aufteilung der Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem HNSCC und primärer Tumorresektion nach postoperativem Risiko

Quelle	Erhebungsland, Berichtsjahr(e)	Postoperative Therapie		
		N ^a	n (TR + RT) n (TR + CRT)	Anteil
Lee et al., 2020 (90)	Südkorea (Auswertung der Daten aus 13 Referenzzentren) 2005-2015	124	61 63	49,2 % 50,8 %
Muller dos Santos et al., 2021 (91)	Brasilien (Datenbank der Universität São Paulo) 2000-2015	342	140 202	40,9 % 59,1 %

Quelle	Erhebungsland, Berichtsjahr(e)	Postoperative Therapie		
		N ^a	n (TR + RT) n (TR + CRT)	Anteil
Cancer Research UK, 2025 ^a (92)	England (Offizielle landesweite Statistik) 2013-2022	3.251	1.938 1.313	59,6 % 40,4 %
Kuhnt et al., 2024 (93)	Deutschland (Kassendatenauswertung der WIG2-Forschungsdatenbank) 2016-2020	384	192 192	50,0 % 50,0 %

a: exklusive Patient:innen, die nach der Operation eine andere Behandlung als Radiotherapie oder Chemoradiotherapie erhielten

b: Summierte Zahlen für Hypopharynx (C12, C13), Larynx (C10.1, C32), Mundhöhle (C00.3-C00.5, C02.0-C0.3, C02.8, C02.9, C05.0, C03, C04, C06), Oropharynx (C01, C09, C02.4, C05 außer C05.0, C10.0, C10.2-C10.4, C10.8, C10.9), Speicheldrüsen (C07, C08) und weitere Kopf-Hals-Tumoren (C11, C14.0, C14.2, C14.8, C30.0, C30.1, C31)

CRT: Chemoradiotherapy (Radiochemotherapie); HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; N: Gesamtzahl operierte Patient:innen; n (TR + RT): Patient:innen mit postoperativer alleiniger Radiotherapie; n (TR + CRT): Patient:innen mit postoperativer Radiochemotherapie; RT: Radiotherapie; TR: Tumorresektion; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

Insgesamt ergeben sich aus diesen Quellen Spannen von 40,9 %-59,6 % für Patient:innen, die eine adjuvante Radiotherapie erhalten und 40,4 %-59,1 % für Patient:innen, die eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten. Angewandt auf die in Schritt 5 ermittelte Spanne für die Zielpopulation ergeben sich somit **1.157-2.824 Patient:innen mit niedrigem postoperativem Risikoprofil** und **1.141-2.798 Patient:innen mit hohem postoperativem Risikoprofil**. Auch diese Zahlen weisen Unsicherheiten auf, die wie bereits in Schritt 5 dadurch entstehen, dass zu ihrer Berechnung zum Teil Quellen herangezogen werden, deren Daten außerhalb des deutschen Versorgungskontexts erhoben wurden und/oder auf einer vergleichsweise niedrigen Patientenzahl beruhen.

Die leitliniengemäß empfohlene Therapie für Patient:innen mit hohem postoperativem Risikoprofil ist eine primäre Radiochemotherapie mit simultaner Cisplatin-basierter Chemotherapie-Komponente (vgl. Abschnitt 3.2.2). Insbesondere die Komponente Cisplatin wird zwar von allen Leitlinien mit hoher Evidenzqualität empfohlen, ist allerdings mit einer hohen Rate damit einhergehender schwerer Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinalen Beschwerden, Nierenschädigungen und peripherer Neuropathie verknüpft und wird daher nicht von allen Patient:innen vertragen. Für die Patient:innen des vorliegenden Anwendungsgebiets, für die nach der Operation ein hohes Risikoprofil festgestellt wird, ist gemäß Fachinformation eine Behandlung mit adjuvanter Radiotherapie und simultaner Cisplatin-haltiger Chemotherapie vorgeschrieben (32). Eine weitere Unterteilung der Population in Cisplatin-geeignete und Cisplatin-ungeeignete Patient:innen ist somit erforderlich. In der Kassendatenauswertung von Kuhnt et al., 2024 lag der Anteil der Patient:innen mit Cisplatin-basierter Komponente der postoperativen Radiochemotherapie bei 85,9 % und der Anteil der

nicht Cisplatin-Geeigneten entsprechend bei 14,1 % (93). Diese Werte werden für die weitere Aufteilung der Teilpopulation herangezogen. Es ergeben sich **980-2.404 Cisplatin-geeignete** und 161-395 Cisplatin-ungeeignete Patient:innen mit hohem postoperativem Risikoprofil. Letztere werden nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Da lediglich eine Quelle für die Ermittlung dieser Anteilswerte identifiziert werden konnte, die zwar Zahlen aus der deutschen GKV auswertet, insgesamt aber eine doch relativ niedrige Zahl an Patient:innen einschließt, beinhaltet auch dieser Schritt Unsicherheiten unbekannten Ausmaßes. Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets setzt sich zusammen aus den Patient:innen mit niedrigem postoperativem Risiko sowie den Patient:innen mit hohem postoperativem Risiko, die für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind. Es ergibt sich somit eine Spanne von **2.137 bis 5.228 Patient:innen**.

8. GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Der Anteil der Patient:innen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten belief sich im März 2025 auf 74.530.004 Personen (97). Zudem lebten gemäß des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamtes mit Stand zum 31. September 2025 83.517.030 Menschen in Deutschland (98). Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 89,2 % (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland

	März 2024
Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.517.030
GKV-Versicherte	74.530.004
Anteil GKV-Versicherte	89,2 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (97, 98)	

Angewandt auf die in Schritt 6 ermittelten Zahlen für die Zielpopulation bzw. deren relevante Teilpopulationen ergeben sich die in Tabelle 3-20 zusammengefassten Zahlen für die GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.

Tabelle 3-20: GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

GKV-Zielpopulation	Anzahl
Neoadjuvante und anschließende adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC; unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils mit oder ohne Cisplatin	1.907-4.666
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	

Die in Tabelle 3-20 gelisteten Zahlen sind als Näherung an die tatsächliche Zahl der GKV-versicherten Patient:innen innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets zu verstehen.

Abgesehen von den in den voranstehenden Berechnungsschritten bereits genannten Unsicherheiten gibt es noch einen weiteren Aspekt, der noch nicht berücksichtigt wurde: wie bereits in Abschnitt 3.2.1 ausgeführt, ist das Larynxkarzinom bei Asbestexposition und bei ionisierenden Strahlen (z. B. durch Uran) als Berufskrankheit anerkannt (19). Anerkannte Fälle solcher beruflich bedingter Erkrankungen fallen nicht in den Zuständigkeitsbereich der GKV, sondern der gesetzlichen Unfallversicherung (GUV). Da keine öffentlich verfügbaren Zahlen über die Höhe anerkannter Fälle innerhalb der GUV vorliegen, die sich dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuordnen lassen, muss dahingehend von einer Überschätzung der Zahlen in unbekanntem Ausmaß ausgegangen werden.

Schrittweise Zusammenfassung der Herleitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-21 werden die vorstehend beschriebenen Schritte zur Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets noch einmal zu einer Übersicht zusammengefasst.

Tabelle 3-21: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation

Ableitungsschritt	Anteil	Fallzahlen	Quellen
1. Patient:innen mit Tumoren der Kopf-Hals-Region (2025)	100 %	17.698	(69, 72, 73)
2. Patient:innen mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC)	77,8 %-91,3 %	13.763-16.149	(74-83)
3. Patient:innen mit HNSCC im UICC-Stadium III+IV)	61,1 %	8.403-9.860	(5, 52, 74-76, 82, 84-89)
4. Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem HNSCC (UICC-Stadium III+IVA)	78,5 %-79,0 %	6.594-7.792	(52, 84)
5. Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC im Stadium III-IV bzw. III+IVA	70,2 % (bezogen auf Stadium III+IVA) 38,8 %-44,6 % (bezogen auf Stadium III-IV)	3.261-5.469	(52, 90-93)
6. Patient:innen mit PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS)	86,6 %	2.825-4.738	(49, 50, 94, 95)
7. Einteilung der Patient:innen nach postoperativem Risikoprofil • Patient:innen mit niedrigem postoperativem Risikoprofil • Patient:innen mit hohem postoperativem Risikoprofil ○ Davon Cisplatin-geeignet	40,9 %-59,6 % 40,4 %-59,1 % 85,9 %	1.156-2.824 1.141-2.798 980-2.404	(90-93) bzw. (93)
8. GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	89,2 %	1.907-4.666	(97, 98)
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1; UICC: Union for International Cancer Control			

Einordnung der Patientenzahlen gegenüber Angaben aus früheren Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Pembrolizumab ist das erste Arzneimittel, das für die perioperative (neoadjuvante und adjuvante) Behandlung von Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC zugelassen wurde. Es liegen daher keine früheren Beschlüsse des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Eine Extrapolation der Inzidenzzahlen für das Kopf-Hals-Karzinom wurde in Schritt 1 der vorstehenden Ableitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2030 vorgenommen (siehe Tabelle 3-13). Basiert man die Patientenzahlenberechnung anstelle der Inzidenz für 2025 auf den für die kommenden fünf Jahre ermittelten Inzidenzwerten, ergeben sich die in Tabelle 3-22 dargestellten Patientenzahlen.

Tabelle 3-22: Entwicklung der GKV-Patientenzahlen in der Zielpopulation innerhalb der kommenden fünf Jahre

Jahr	GKV-Patient:innen in der Zielpopulation
2026	1.889-4.622
2027	1.870-4.577
2028	1.851-4.530
2029	1.832-4.482
2030	1.811-4.432
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV
Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils mit oder ohne Cisplatin	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.907-4.666
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC unter Berücksichtigung des postoperativen Risikoprofils mit oder ohne Cisplatin konnte im direkten Vergleich zur zVT in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründenden Daten zum Ausmaß des Zusatznutzens sind im Detail in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben den aktuellen Fassungen der deutschen S3-Leitlinien „Oro- und Hypopharynxkarzinom“ (28), „Mundhöhlenkarzinom“ (10) und „Larynxkarzinom“ (19) die Onkopedia-Leitlinie „Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome“ der DGHO (31), die europäische Leitlinie der ESMO (11) und die amerikanische Leitlinie der NCCN (56) sowie Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs, der Prognose von Kopf-Hals-Tumoren sowie des aktuellen therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden aktuelle Auswertungen und Berichte des RKI (7, 17) und der DKG (52) sowie ebenfalls Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet stützen sich auf aktuelle Daten des RKI (7) sowie aus Datenbankabfragen beim ZfKD (69-71).

Für die Herleitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten des ZfKD (69-71) und öffentlichen deutschen Krebsregistern (5, 74-89), der DKG (52) sowie Daten aus nationalen und internationalen Studien (49, 50, 90-95) entnommen.

Für den aktuellen Bezug auf die deutsche Bevölkerung und die Ermittlung der Zahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation wurden zudem Zahlen des Statistischen Bundesamts (73, 98) und des Bundesministeriums für Gesundheit (97) herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Keilholz U. Diagnostik und moderne Therapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. ONKOLOGIE heute. 2012;7:36-40.
2. National Cancer Institute (NIH). Head and Neck Cancers - What are Cancers of the Head and Neck? Reviewed: May 25, 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>. [Zugriff am: 30.09.2025]
3. Brockmeier SJ, Ihrler S, Zimmermann F. Malignome des Nasopharynx. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). MANUAL Kopf-Hals-Malignome: W. Zuckschwerdt Verlag München; 2014. S. 277-89.
4. Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 7:vii308-12.
5. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J, Tumorregister München (TRM). Das invasive Kopf-Hals-Karzinom – Daten eines populationsbezogenen klinischen Krebsregisters. Deutscher Krebsskongress 2016.
6. Hosemann W, Dammer R, Bloß HG, Fietkau R. Therapie maligner Tumoren im Bereich der Nasennebenhöhlen. HNO. 2002;50(6):578-95.
7. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 30.09.2025]
8. Heroiu Cataloiu AD, Danciu CE, Popescu CR. Multiple cancers of the head and neck. Maedica (Buchar). 2013;8(1):80-5.
9. Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ASSO). Manual der chirurgischen Krebstherapie. 2011. Verfügbar unter: <http://www.kup.at/kup/pdf/10374.pdf>. [Zugriff am: 30.09.2025]
10. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKG; AWMF). Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Version 3.0, Stand: März 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version_3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
11. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(11):1462-75.
12. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer Res. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
13. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
14. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. Br J Cancer. 2015;112(9):1421-7.
15. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. Mol Cancer Ther. 2015;14(4):847-56.

16. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol.* 2015;67(2 Pt A):4-17.
17. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 30.09.2025]
18. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F34-54.
19. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Version 1.1, Stand: November 2019. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Version1.1/LL_Larynxkarzinom_Langversion_1.1.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
20. Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2008;122(12):2811-9.
21. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii252-61.
22. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C00-C14, C30-C32: HNO-Tumoren - Survival. 2022. Verfügbar unter: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC0032G-ICD-10-C00-C14-C30-C32-HNO-Tumoren-Survival.pdf>. [Zugriff am: 30.09.2025]
23. Vermorken JB. Medical treatment in head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 2:ii258-64.
24. Muller T, Braun M, Dietrich D, Atekin S, Hoft S, Kristiansen G, et al. PD-L1: a novel prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017.
25. Weiler D. Die Systemtherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie.* 2017;1:18-21.
26. Echarr MJ, Lopez-Martin A, Hitt R. Targeted Therapy in Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA-R/M HNSCC). *Cancers (Basel).* 2016;8(3).
27. Dorsey K, Agulnik M. Promising new molecular targeted therapies in head and neck cancer. *Drugs.* 2013;73(4):315-25.
28. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, Version 1.0, Stand: März 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-und_Hypopharynxkarzinom/LL_Oro-und_Hypopharynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
29. Keilholz U. Kopf-Hals-Tumoren - Diagnose. 2013. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/kopf-hals-tumoren/diagnose.html>. [Zugriff am: 30.09.2025]
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden

- vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET) PET/Computertomographie (CT) bei Kopf-Hals-Tumoren. Vom 16. März. 2017.
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopf-hals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 06.10.2025]
 32. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2025.
 33. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-9.
 34. Fuereder T. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Memo. 2016;9:66-9.
 35. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, Schulten J, Chomette P, Ferreira Castro A, et al. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Front Oncol. 2017;7:72.
 36. Addeo R, Caraglia M, Iuliano G. Pembrolizumab: the value of PDL1 biomarker in head and neck cancer. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(9):1075-8.
 37. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. Cancer Control. 2014;21(3):231-7.
 38. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. Int Immunol. 2015;27(1):39-46.
 39. Zandberg DP, Strome SE. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncol. 2014;50(7):627-32.
 40. Lin YM, Sung WW, Hsieh MJ, Tsai SC, Lai HW, Yang SM, et al. High PD-L1 Expression Correlates with Metastasis and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. PLoS One. 2015;10(11):e0142656.
 41. Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, Hoeller S. The PD-1/PD-L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy. Expert Opin Ther Targets. 2015;19(2):201-11.
 42. Zhou C, Tang J, Sun H, Zheng X, Li Z, Sun T, et al. PD-L1 expression as poor prognostic factor in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. Oncotarget. 2017;8(35):58457-68.
 43. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018-28.
 44. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50.
 45. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.
 46. Chow LQ, Mehra R, Haddad R, Mahipal A, Weiss J, Berger R, et al. Biomarkers and Response to Pembrolizumab in Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell

- Carcinoma (R/M HNSCC). American Society Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; Chicago 2016.
47. Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, 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(32):3838-45.
48. Seiwert TY, Haddad R, Bauml J, Weiss J, Pfister DG, Gupta S, et al. Biomarkers predictive of response to pembrolizumab in head and neck cancer (HNSCC). American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; Chicago 2018.
49. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G, Jr., et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915-28.
50. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;393(10167):156-67.
51. Merck Sharp & Dohme LLC R, NJ, USA,. Studienbericht KEYNOTE 689 (MK-3475-689): A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). 2025.
52. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2025. Jahresbericht der zertifizierten Kopf-Hals-Tumor-Zentren. Auditjahr 2024/ Kennzahlenjahr 2023. 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/unsere-themen/zertifizierung/jahresberichte-zertifizierter-zentren?file=files/content/unsere-themen/zertifizierung/jahresberichte/kopf-hals-tumor-zentren/qualitaetsindikatoren_kopf-hals-tumoren_2025-a1_250825.pdf&cid=638. [Zugriff am: 17.09.2025]
53. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci (Basel).* 2023;11(2).
54. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, 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.
55. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1937-44.
56. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers. Version 5.2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>. [Zugriff am: 06.10.2025]
57. Bossi P, Lo Vullo S, Guzzo M, Mariani L, Granata R, Orlandi E, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: long-term results of a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2014;25(2):462-6.
58. Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, Guo W, William WN, Jr., Hong CS, et al. Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by

- surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2015;6(21):18707-14.
59. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M, Haselow RE, Ervin TJ, Wheeler R, et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(4):705-13.
 60. Rentschler RE, Wilbur DW, Petti GH, Chonkich GD, Hilliard DA, Camacho ES, et al. Adjuvant methotrexate escalated to toxicity for resectable stage III and IV squamous head and neck carcinomas--a prospective, randomized study. *J Clin Oncol*. 1987;5(2):278-85.
 61. Taylor SGt, Applebaum E, Showel JL, Norusis M, Holinger LD, Hutchinson JC, Jr., et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 1985;3(5):672-9.
 62. Harrington K, Temam S, Mehanna H, D'Cruz A, Jain M, D'Onofrio I, et al. Postoperative Adjuvant Lapatinib and Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Maintenance Lapatinib Monotherapy in High-Risk Patients With Resected Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4202-9.
 63. Racadot S, Thennevet I, Ouldbey Y, Kaminsky MC, Bosset M, Martin L, et al. Afatinib maintenance therapy following post-operative radiochemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Results from the phase III randomised double-blind placebo-controlled study BIB2992ORL (GORTEC 2010-02). *Eur J Cancer*. 2023;178:114-27.
 64. Harrington KJ. Chapter 14: Is there a Role for Adjuvant Targeted and Immunotherapies in Patients with Locoregionally-Advanced Head and Neck Cancer? 2021. S. 205-19.
 65. Shibata H, Saito S, Uppaluri R. Immunotherapy for Head and Neck Cancer: A Paradigm Shift From Induction Chemotherapy to Neoadjuvant Immunotherapy. *Front Oncol*. 2021;11:727433.
 66. Oliveira G, Egloff AM, Afeyan AB, Wolff JO, Zeng Z, Chernock RD, et al. Preexisting tumor-resident T cells with cytotoxic potential associate with response to neoadjuvant anti-PD-1 in head and neck cancer. *Sci Immunol*. 2023;8(87):eadf4968.
 67. Uppaluri R, Campbell KM, Egloff AM, Zolkind P, Skidmore ZL, Nussenbaum B, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Locally Advanced, Human Papillomavirus-Unrelated Head and Neck Cancer: A Multicenter, Phase II Trial. *Clin Cancer Res*. 2020;26(19):5140-52.
 68. Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S, Hinrichs BH, Worden FP, Old MO, et al. Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Local-Regionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28(7):1345-52.
 69. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Diagnose: Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Nasenhöhle und Mittelohr (C30), Nasennebenhöhle (C31), Kehlkopf (C32) – Inzidenz (Fallzahlen, Rohe und Altersstandardisierte Rate), Mortalität (Fallzahlen, Rohe und Altersstandardisierte Rate). Letzte Aktualisierung: 05. September 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 30.09.2025]
 70. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Diagnose: Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Kehlkopf (C32) – 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen, Rohe Rate). Letzte Aktualisierung: 05. September 2024. Verfügbar unter:

- https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 30.09.2025]
71. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Diagnose: Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Nasenhöhle und Mittelohr (C30), Nasennebenhöhle (C31), Kehlkopf (C32) – Inzidenz (Rohe Rate), Altersgruppen, für 2022. Letzte Aktualisierung: 05. September 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 30.09.2025]
72. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2025.
73. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2070. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung – BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2). 2025. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-06>. [Zugriff am: 30.09.2025]
74. Bayerisches Krebsregister. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019. Schriftenreihe Bayerisches Krebsregister. 2023. Band 5 Verfügbar unter: https://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lgl_ges_00114.htm. [Zugriff am: 18.09.2025]
75. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2025. Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2023. 2. Ausgabe. 2025. Verfügbar unter: https://hessisches-krebsregister.de/media/krebs_in_hessen_2025.pdf. [Zugriff am: 16.09.2025]
76. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2023. Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2020. 1. Ausgabe. 2023. Verfügbar unter: <https://hessisches-krebsregister.de/media/krebsbericht2023.pdf>. [Zugriff am: 19.09.2025]
77. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg, Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2015-2021: Mund und Rachen (ICD-10 C00 - C14); Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologiegruppen, Datenstand 1. Juni 2023. Verfügbar unter: <https://krebsregister-bw.de/CARESS/index.html#/diagnoses/tumordata/histology-groups>. [Zugriff am: 18.09.2025]
78. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin. Interaktiver Bericht Berlin: Diagnosegruppen 2017-2022: Mundbereich (C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2); Speicheldrüsen (C07, C08); Naso-, Oro- bis Hypopharynx (C01, C09-C14 ohne C14.8); Nase, NNH und Mittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologiegruppen. Datenstand 31. Juli 2024. Verfügbar unter: <https://kkrbb.de/behandlungsort-berlin/>. [Zugriff am: 18.09.2025]
79. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin. Interaktiver Bericht Brandenburg: Diagnosegruppen 2017-2022: Mundbereich (C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2); Speicheldrüsen (C07, C08); Naso-, Oro- bis Hypopharynx (C01, C09-C14 ohne C14.8); Nase, NNH und Mittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologiegruppen. Datenstand 31. Juli 2024. Verfügbar unter: <https://kkrbb.de/behandlungsort-brandenburg/>. [Zugriff am: 18.09.2025]
80. Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen, Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2019-2023: Mund und Rachen (ICD-10 C00-C14); Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologiegruppen. Datenstand 01. Juli 2025. Verfügbar

- unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/diagnoses/overview>. [Zugriff am: 18.09.2025]
81. Landeskrebsregister NRW. Krebs in Nordrhein-Westfalen, Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2022: Mund und Rachen (ICD-10 C00 - C14); Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologiegruppen. Datenstand 4. Juli 2025. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/diagnoses/overview>. [Zugriff am: 18.09.2025]
 82. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Onkologie-Monitor Rheinland-Pfalz, Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2016-2022: Mund und Rachen (ICD-10 C00 - C14); Nasenhöhle und Mittelohr (C30); Nasennebenhöhle (C31); Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologie. Datenstand 01. Mai 2025. Verfügbar unter: <https://onkologie-monitor.idg-rlp.de/app/onkologiemonitor>. [Zugriff am: 18.09.2025]
 83. Krebsregister Schleswig-Holstein. Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2014-2023: Mund und Rachen (ICD-10 C00 - C14); Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: Histologische Häufigkeitsverteilung. Datenstand 06. Januar 2025. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/iWOB/index.html#/diagnoses/tumordata/histology-groups>. [Zugriff am: 18.09.2025]
 84. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020. Verfügbar unter: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf. [Zugriff am: 19.09.2025]
 85. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2017-2022: Mundbereich (C00,C02-C06 ohne C00.0-C00.2); Große Speicheldrüsen(C07-C08); Naso-, Oro-,Hypopharynx (C01,C09-C14 ohne C14.8); Nase, NNH undMittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (C32). Tumordaten: UICC-Stadium. Datenstand: 01. Oktober 2024. Verfügbar unter: <https://kr-mv-interaktiv.med.uni-greifswald.de/interaktiverBericht/>. [Zugriff am: 18.09.2025]
 86. Landeskrebsregister Thüringen. Krebs in Thüringen - Bericht über das Krebsgeschehen im Jahr 2022. 2025. Verfügbar unter: https://www.lkrt.de/documents/27/LKRT_Krebs_in_Thueringen_2024.pdf. [Zugriff am: 12.10.2025]
 87. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin. Interaktiver Bericht Berlin: Diagnosegruppen 2017-2022: Mundbereich (C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2); Speicheldrüsen (C07, C08); Naso-, Oro- bis Hypopharynx (C01, C09-C14 ohne C14.8); Nase, NNH und Mittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: UICC-Stadium. Datenstand 31. Juli 2024. Verfügbar unter: <https://kkrbb.de/behandlungsort-berlin/>. [Zugriff am: 18.09.2025]
 88. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin. Interaktiver Bericht Brandenburg: Diagnosegruppen 2017-2022: Mundbereich (C00, C02-C06 ohne C00.0-C00.2); Speicheldrüsen (C07, C08); Naso-, Oro- bis Hypopharynx (C01, C09-C14 ohne C14.8); Nase, NNH und Mittelohr (C30, C31) und Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: UICC-Stadium. Datenstand 31. Juli 2024. Verfügbar unter: <https://kkrbb.de/behandlungsort-brandenburg/>. [Zugriff am: 18.09.2025]
 89. Krebsregister Schleswig-Holstein. Interaktive Berichterstattung. Ausgewählte Diagnosen 2014-2023: Mund und Rachen (ICD-10 C00 - C14); Kehlkopf (ICD-10 C32) - Tumordaten: UICC-Stadien. Datenstand 06. Januar 2025. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/iWOB/index.html#/diagnoses/tumordata/uicc>. [Zugriff am: 19.09.2025]

90. Lee YG, Kang EJ, Keam B, Choi JH, Kim JS, Park KU, et al. Treatment strategy and outcomes in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a nationwide retrospective cohort study (KCSG HN13-01). *BMC Cancer*. 2020;20(1):813.
91. Muller dos Santos F, Arruda Viani G, Fernandes Pavoni J. Evaluation of survival of patients with locally advanced head and neck cancer treated in a single center. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87(1):3-10.
92. Cancer Research UK. Treatment Data Hub: Treatment Breakdown - Factor of Interest by Treatment Combination. Factor of Interest: Stage at Diagnosis. Cancer Site: Head and Neck. Year: 2013-2022. Proportion and number of cancers diagnosed in England recorded as receiving SACT, radiotherapy or tumour resection as part of the primary course of treatment following a diagnosis. Last reviewed in June 2025. Verfügbar unter: <https://crukancerintelligence.shinyapps.io/Treatment/>. [Zugriff am: 23.09.2025]
93. Kuhnt T, Kossack N, Richter LM, Schultze M, Osowski U, Henkel L, et al. Real-world treatment patterns and survival outcomes associated with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN): a German claims data analysis. Presented at the ESMO Annual Congress, 13-17 September 2024; Barcelona, Spain. ESMO Annual Congress; 13-17 September; Barcelona, Spain 2024.
94. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2025;393(1):37-50.
95. Machiels JP, Tao Y, Licitra L, Burtneß B, Tahara M, Rischin D, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(5):572-87.
96. Lorini L, Zigliani G, Morbini P, Salviato E, Piazza C, Battocchio S, et al. Expression of PDL-1 between primary and recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A bi-institutional retrospective concordance analysis (CONCORDL-1 study). *Oral Oncol*. 2024;157:106950.
97. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar – August 2025. Stand. 28. August 2025. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_August_2025.pdf. [Zugriff am: 22.09.2025]
98. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stand: 11. Juli 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html?view=main>[Print]. [Zugriff am: 22.09.2025]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Neoadjuvante Phase					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab als Monotherapie					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min ^a (1)	2 Zyklen	1 Tag je Zyklus	2
		42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen als i.v. Infusion über 30 min ^a (1)	1 Zyklus	1 Tag je Zyklus	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Keine					
Adjuvante Phase					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab + Radiotherapie					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min ^a (1)	15 Zyklen	1 Tag je Zyklus	15
		42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen als i.v. Infusion über 30 min ^a (1)	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus	8
Radiotherapie		7-Tage-Zyklus 1,8-2,0 Gy 5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 60-70 Gy ^b	6-7 Zyklen	5 Tage je Zyklus	30-35

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Pembrolizumab + Radiochemotherapie mit Cisplatin					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min ^a (1)	15 Zyklen	1 Tag je Zyklus	15
		42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen als i.v. Infusion über 30 min ^a (1)	8 Zyklen	1 Tag je Zyklus	8
Radiotherapie		7-Tage-Zyklus: 1,8-2,0 Gy 5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 60-70 Gy ^b	6-7 Zyklen	5 Tage je Zyklus	30-35
Cisplatin		21-Tage-Zyklus: 100 mg/m ² KOF 1 x alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60-480 min	3 Zyklen	1 Tag je Zyklus	3
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Radiotherapie					
Radiotherapie	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	7-Tage-Zyklus: 1,8-2,0 Gy 5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 60-70 Gy ^b	6-7 Zyklen	5 Tage je Zyklus	30-35

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Radiochemotherapie mit Cisplatin					
Radiotherapie	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	7-Tage-Zyklus: 1,8-2,0 Gy 5 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 60-70 Gy ^b	6-7 Zyklen	5 Tage je Zyklus	30-35
Cisplatin		21-Tage-Zyklus: 100 mg/m ² KOF 1 x alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60-480 min	3 Zyklen	1 Tag je Zyklus	3
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. a: Für Pembrolizumab als Monotherapie und als Kombinationstherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation b: Die konventionelle Fraktionierung mit einer Gesamtdosis von 60-70 Gy auf tägliche Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy fünfmal pro Woche ist, laut Leitlinien, bei den meisten Arten des HNSCC, sowohl als Radiotherapie alleine wie auch als Radiochemotherapie üblich. Das entspricht einer Behandlungsdauer von 6-7 Wochen Gy: Gray; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die gemäß S3-Leitlinien empfohlene Therapie eine Tumoresektion gefolgt von entweder einer adjuvanten Radiotherapie oder einer adjuvanten Radiochemotherapie mit Cisplatin, abhängig vom postoperativen Risikoprofil (2-4). Patient:innen, die nicht für eine Therapie mit Cisplatin geeignet sind, sind nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets (vgl. Abschnitt 3.1.2).

Die Behandlungsmodi, die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer, dargestellt in Tabelle 3-24, wurden sowohl aus den jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe sowie aus den in den Leitlinien empfohlenen Dosierungsschemata entnommen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels***Pembrolizumab***

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend als adjuvante 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 (1).

Für Pembrolizumab als Monotherapie und als Kombinationstherapie erfolgen die Angaben gemäß Fachinformation. Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-tägiger Zyklus) als intravenöse (i.v.) Infusion über 30 Minuten (1). Für die Behandlung des resezierbaren, lokal fortgeschrittenen HNSCC werden in der Neoadjuvanz 2 Zyklen (bzw. 1 Zyklus) Pembrolizumab verabreicht, gefolgt von 15 Zyklen (bzw. 8 Zyklen) in der Adjuvanz. Dies entspricht insgesamt 17 bzw. 9 Behandlungstagen und einer Behandlungsdauer von einem Jahr.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien***Radiotherapie***

Gemäß den Leitlinien für HNSCC wird innerhalb von sechs Wochen nach der Tumorresektion eine Radiotherapie oder eine Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapie als konservative, kurativ intendierte Behandlung empfohlen, abhängig vom postoperativen Rezidivrisiko. (2-6). Dabei sollen moderne Techniken der Strahlentherapie zum Einsatz kommen, insbesondere die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), bildgesteuerte Radiotherapie (Image Guided Radiotherapy; IGRT) und verwandte Techniken wie die Volumetric Arc Therapy (VMAT). Diese Techniken tragen dazu bei, andere Organe zu schonen und die therapiebedingten akuten und späten Reaktionen zu reduzieren (4, 5). Die Radiotherapie verfolgt unter Einsatz von mindestens 60 Gy (üblicherweise > 66 Gy) einen kurativen Therapieansatz (5). Der Effekt der Radiotherapie auf den Tumor und das umgebende gesunde Gewebe hängt von der Gesamtdosis, der Einzeldosis und der gesamten Behandlungsdauer ab (3). Die Gesamtdosis der Radiotherapie wird in der Regel in mehreren Einzeldosen verabreicht, entweder konventionell fraktioniert (1,8-2,0 Gy täglich, 5 x pro Woche), akzeleriert (> 10 Gy pro Woche) oder hyperfraktioniert (1,1-1,2 Gy, 2 x täglich). Alternative Fraktionierungsprotokolle können eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bewirken, besonders bei jüngeren Patient:innen, können jedoch auch zu einer erhöhten Strahlentoxizität führen (3). Hohe Gesamtdosen von weit über 70 Gy sollten deshalb vermieden werden (2). Die konventionelle Fraktionierung mit einer Gesamtdosis von 60-70 Gy auf tägliche Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy fünfmal pro Woche ist bei den meisten Arten des HNSCC, sowohl als Radiotherapie alleine wie auch als Radiochemotherapie üblich (2-5). Das entspricht einer Behandlungsdauer von sechs bis sieben Wochen.

Radiochemotherapie mit Cisplatin

Die Leitlinien empfehlen für dieses Anwendungsgebiet die Kombination von Cisplatin mit Strahlentherapie als bevorzugte Radiochemotherapie. Cisplatin wird in einer Dosierung von 100 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) als i.v.-Infusion über 60-480 Minuten alle drei Wochen parallel zur Radiotherapie gegeben, was drei Behandlungstagen entspricht. Alternativ kann Cisplatin wöchentlich in einer Dosierung von 40 mg/m^2 als i.v.-Infusion über mindestens 60 Minuten parallel zur Radiotherapie gegeben werden, was 6-7 Behandlungstagen entspricht. Diese Protokolle und Dosierungen werden sowohl bei einer konventionell fraktionierten als auch bei einer moderat akzelerierten Radiotherapie verwendet, und entsprechen in beiden Fällen 6-7 Zyklen. Diese unterschiedlichen Protokolle sind einander nicht unterlegen (2-4, 7). In der Studie KEYNOTE 689 wurde die erste Variante für Radiochemotherapie mit Cisplatin angewendet, diese wird daher für die Kostenberechnung herangezogen.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Neoadjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab als Monotherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	21-Tage-Zyklus: 2	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	2 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg Gesamtverbrauch = 2 Durchstechflaschen à 200 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 400 mg
		42-Tage-Zyklus: 1	400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	1 Zyklus x 2 Durchstechflaschen à 200 mg Gesamtverbrauch = 2 Durchstechflaschen à 200 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Keine				
Adjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab + Radiotherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	21-Tage-Zyklus: 15	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	15 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg Gesamtverbrauch = 15 Durchstechflaschen à 200 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		42-Tage-Zyklus: 8	400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	8 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 200 mg Gesamtverbrauch = 16 Durchstechflaschen à 200 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.200 mg
Radiotherapie		30-35	n. a.	n. a.
<i>Pembrolizumab + Radiochemotherapie mit Cisplatin</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	21-Tage-Zyklus: 15	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	15 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 200 mg Gesamtverbrauch = 15 Durchstechflaschen à 200 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.000 mg
		42-Tage-Zyklus: 8	200 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	8 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 200 mg Gesamtverbrauch = 16 Durchstechflaschen à 200 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.200 mg
Radiotherapie		30-35	n. a.	n. a.
Cisplatin		3	100 mg/m ² (191 mg); 2 Durchstechflaschen à 100 mg	3 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Radiotherapie</i>				
Radiotherapie	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	30-35	n. a.	n. a.
<i>Radiochemotherapie mit Cisplatin</i>				
Radiotherapie	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	30-35	n. a.	n. a.
Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	3	100 mg/m ² (191 mg); 2 Durchstechflaschen à 100 mg	3 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch = 6 Durchstechflaschen à 100 mg, Jahresdurchschnittsverbrauch: 600 mg
HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) Pembrolizumab auf der Fachinformation (1). Die Angaben zur Radiotherapie wurden sowohl von den in den Leitlinien empfohlenen Therapieprotokollen, wie auch vom Behandlungsprotokoll und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr der Studie KEYNOTE 689 entnommen (2-5, 8). Um die unterschiedlichen radiologischen Behandlungsoptionen zu berücksichtigen, die für eine patientenindividuelle Entscheidung nötig sind, wurde bei den Berechnungen der Radiotherapie eine Spanne bzgl. Intensität, Gesamtdosis und Behandlungstage angesetzt. Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin basieren auf dem Behandlungsprotokoll und auf den Empfehlungen in den Leitlinien (2-5, 8).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2021 hinzugezogen (9) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (10). Dies entspricht der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei wurden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (11).

In Deutschland liegt, wie im Mikrozensus 2021 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Person bei 172,5 cm. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird von 77,7 Kilogramm (kg) ausgegangen (9). Für die Berechnung des Verbrauchs wurde die durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

Die Kalkulation der KOF O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (10):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 69,2^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,7700673 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 85,9^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂}) = 2,0494242 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,7700673 \text{ m}^2 + 2,0494242 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,9097458 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,91 m² für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt wurde.

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimittel Cisplatin erfolgt die Berechnung der pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF (1,91 m²; siehe oben). Auf Basis dieser ermittelten Dosen wurden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Gaben (Zyklen) pro Jahr multipliziert. Bei den Arzneimitteln, die in mehreren Dosierungen verabreicht werden können, wurden jeweils alle möglichen Dosen berechnet und die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA 200 mg 1 Stück: Taxe-VK = 4.001,48 €	4.680,39 € ^a (1,77 € ^b ; 280,10 € ^c)
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslösung-Konzentrat 1 Stück: Taxe-VK = 76,59 €	71,72 € ^a (1,77 € ^b ; 3,10 € ^c)
Radiotherapie	n. a.	n. a. ^d
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V d: Kosten für die Radiotherapie nach EBM sind in Tabelle 3-27 abgebildet Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15. September 2025 Abs.: Absatz; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; n. a.: Nicht anwendbar; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-26 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde der Hersteller gewählt, dessen Kombination aller benötigten Packungsgrößen insgesamt die günstigste Alternative darstellt. Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle medikamentösen Therapien zum Stand 15. September 2025. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V,
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Radiotherapie

Gemäß den Leitlinien sollten im Rahmen der Radiotherapie intensitätsmodulierte Techniken zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der Bestrahlung des Kopf-Hals-Bereiches zum Einsatz kommen, wie insbesondere die IMRT und damit verwandte Techniken wie die VMAT (2-5, 9). Diese Verfahren hinsichtlich der Radiotherapie und Radiochemotherapie wurden in der Studie KEYNOTE 689 sowohl hinsichtlich der Techniken als auch der empfohlenen Dosierungen und Applikationsform umgesetzt (Modul 4 A).

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Strahlentherapie pro Patient:in wurden die nachfolgenden in Tabelle 3-27 dargestellten strahlentherapeutischen Gebührenordnungspositionen im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2025, <https://www.kbv.de/html/ebm.php>) identifiziert.

Tabelle 3-27: Relevante Ziffern des EBM zur Berechnung der Kosten strahlentherapeutischer Behandlungen

EBM-Ziffer	Beschreibung	Kosten pro Einheit	Anzahl der Leistungen	Kosten pro Patient:in
Strahlentherapeutische Gebührenordnungspositionen im ambulanten Sektor				
25211	Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems, einmal im Behandlungsfall	129,02 €	1 x	129,02 €
25215	Zuschlag Hygiene Hygienezuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 25210, 25211 und 25214, einmal im Behandlungsfall	0,25 €	1 x	0,25 €
25321	Bestrahlung mit Linearbeschleuniger bei bösartiger Erkrankung Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems, für das erste Zielvolumen, je Bestrahlungssitzung	118,98 €	30-35 x	3.569,40 € - 4.164,30 €
25342	Bestrahlungsplanung Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3-D-Planung	587,94 €	1 x	587,94 €
25343	Zuschlag Hochpräzisionsbestrahlungsplanung Zuschlag zur Gebührenordnungsposition 25342 für die rechnerunterstützte Hochpräzisionsbestrahlungsplanung (IMRT und/oder fraktionierte Stereotaxie), je Bestrahlungsserie	154,30 €	1 x	154,30 €
34420 oder 34422	MRT-Untersuchung des Gesichtsschädels oder MRT-Untersuchung der Halsweichteile, HWK 1 bis HWK 7 MRT-Darstellung in 2 Ebenen, Kontrastmitteleinbringung (fakultativ)	130,50 €	1 x	130,50 €
37302	Zuschlag zur Versicherten- oder Grundpauschale oder zu der GOP 25210, 25211 oder 25214 für den koordinierenden Vertragsarzt Zuschlag zur Versicherten- oder Grundpauschale oder zu der Gebührenordnungsposition 25210, 25211 oder 25214 für den koordinierenden Vertragsarzt gemäß § 4 Abs. 1 Satz 1 der Anlage 30 zum BMV-Ä, einmal im Behandlungsfall	34,08 €	1 x	34,08 €
Summe der Therapiekosten der Leistungen, die für die gesamte strahlentherapeutische Behandlung nötig sind, pro Patient:in		4.605,49 € - 5.200,39 €		
Quelle: (12) Abs.: Absatz; BMV-Ä: Bundesmantelvertrag - Ärzte; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOP: Gebührenordnungsposition; HWK: Halswirbelkörper; IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie; MRT: Magnetresonanztomografie				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
Neoadjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Pembrolizumab als Monotherapie</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	2 ^a oder 1 ^b
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	1	2 ^a oder 1 ^b
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-	1	1 ^c

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
		Ziffer 19321); einmalig vor Behandlungsstart		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Keine				
Adjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab + Radiotherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	15 ^a oder 8 ^b
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	1	15 ^a oder 8 ^b
Radiotherapie		Die Angaben zu den benötigten Leistungen bei der Radiotherapie werden in Tabelle 3-27 dargestellt.		
Pembrolizumab + Radiochemotherapie mit Cisplatin				
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	15 ^a oder 8 ^b
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	1	15 ^a oder 8 ^b
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	3
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	1	3
		Hydrierung 0,5-3 l/m² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1	3
Radiotherapie		Die Angaben zu den benötigten Leistungen bei der Radiotherapie werden in Tabelle 3-27 dargestellt.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Radiotherapie				
Radiotherapie	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	Die Angaben zu den benötigten Leistungen bei der Radiotherapie werden in Tabelle 3-27 dargestellt.		
Radiochemotherapie mit Cisplatin				
Radiotherapie	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	Die Angaben zu den benötigten Leistungen bei der Radiotherapie werden in Tabelle 3-27 dargestellt.		
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	3
		Infusion, Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101)	1	3
		Hydrierung: 0,5-3 l/m² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1	3
a: Bei einer Gabe von 200 mg Pembrolizumab in einem 21-Tage-Zyklus b: Bei einer Gabe von 400 mg Pembrolizumab in einem 42-Tage-Zyklus c: Benötigt für die Feststellung des PD-L1-Status EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; l: Liter; m²: Quadratmeter; min: Minuten				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-28 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Zyklus pro Jahr zusammengestellt.

Es wurden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patient:innen erforderlich sind. Leistungen, die nicht regelhaft erforderlich sind oder in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jede Patient:in infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), wurden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformationen von Pembrolizumab und Cisplatin ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (1, 13).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als i.v. Kurzzeitinfusion (1). Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt als i.v. Infusion über mindestens 60 Minuten (13).

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen

Der Nachweis eines PD-L1-positiven Tumors ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) laut Fachinformation notwendig und erfolgt mittels immunhistochemischem Nachweisverfahren (1). Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im EBM vorgesehen. Allgemein wird der EBM 19321 (Immun-histochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, dem dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt (12).

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (13). Des Weiteren ist gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydrierung zu sorgen, um eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung zu verhindern. Über einen Zeitraum von 2-12 Stunden vor der Anwendung von Cisplatin und mindestens 6 Stunden nach der Anwendung ist eine Prä- bzw. Posthydratation mit einer Natriumchloridlösung 0,9 % oder einer Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % im Verhältnis 1:1 als Infusion von 100-200 ml pro Stunde über einen Zeitraum von 6-12 Stunden durchzuführen (Prähydratation: mindestens ein Liter). Nach der Anwendung von Cisplatin ist eine i.v. Infusion von weiteren zwei Litern über einen Zeitraum von 6-12 Stunden vorgesehen (13). Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von mindestens 3 Litern isotonischer Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321); einmalig vor Behandlungsstart	35,57 €
Cisplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
Hydrierung: 3-4,4 l isotonische Kochsalzlösung	20,05 € (Min)
	51,76 € (Max)
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; l: Liter; min: Minuten	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem EBM herangezogen und aufgeführt (12).

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern/Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wird die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (14). Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen Zuschläge von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an (15).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 8,30 € abrechnungsfähig (12). Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 20,45 € abrechnungsfähig (12).

PD-L1-Testung (Biomarker)

Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im EBM vorgesehen. Allgemein wird die EBM-Ziffer 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von

Rezeptoren) herangezogen, der dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt. Für den immunhistochemischen und/oder immunzytochemischen Nachweis eines Rezeptors sind 35,57 € abrechnungsfähig (12).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prämedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2025).

Die Kosten zur Prä- und Posthydrierung werden anhand einer Packung ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg.0,9 % Mediph.Kunst. (16) berechnet und mit 20,05 €-51,76 € beziffert Tabelle 3-29.

Geben Sie in Tabelle 3-30 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-28 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-29 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Neoadjuvante Phase			
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Pembrolizumab als Monotherapie</i>			
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	200,00 € ^a
			100,00 € ^b
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	16,60 € ^a
			8,30 € ^b
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321); einmalig vor Behandlungsstart	35,57 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	252,17 €^a
			143,87 €^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Keine				
Adjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab + Radiotherapie				
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.500,00 € ^a	
			800,00 € ^b	
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	124,50 € ^a	
			66,40 € ^b	
Radiotherapie		Summe der Therapiekosten aller Leistungen, die für die strahlentherapeutische Behandlung nötig sind (Tabelle 3-27)	4.605,49 € - 5.200,39 €	
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	6.229,99 € - 6.824,89 € ^a 5.471,89 € - 6.066,79 € ^b	
Pembrolizumab + Radiochemotherapie mit Cisplatin				
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.500,00 € ^a	
			800,00 € ^b	
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	124,50 € ^a	
			66,40 € ^b	
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	300,00 €	
		Infusion, Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101)	61,35 €	
Hydrierung: 0,5-3 l/m² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung				
20,05 € - 51,76 €				
Radiotherapie	Summe der Therapiekosten aller Leistungen, die für die strahlentherapeutische Behandlung nötig sind (Tabelle 3-27)	4.605,49 € - 5.200,39 €		
	Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	6.611,39 € - 7.238,00 € ^a 5.853,29 € - 6.479,90 € ^b		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Radiotherapie			
Radiotherapie	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	Summe der Therapiekosten aller Leistungen, die für die strahlentherapeutische Behandlung nötig sind (Tabelle 3-27)	4.605,49 € - 5.200,39 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.605,49 € - 5.200,39 €
Radiochemotherapie mit Cisplatin			
Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	300,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 min (EBM-Ziffer 02101)	61,35 €
		Hydrierung: 0,5-3 l/m² KOF pro Tag isotonische Kochsalzlösung	20,05 € - 51,76 €
Radiotherapie		Summe der Therapiekosten aller Leistungen, die für die strahlentherapeutische Behandlung nötig sind (Tabelle 3-27)	4.605,49 € - 5.200,39 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.986,89 € - 5.613,50 €
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; l: Liter; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minuten			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Neoadjuvante Phase					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab als Monotherapie					
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	9.360,78 € ^a	52,17 € ^a	200,00 € ^a	9.612,95 € ^{ac}
		9.360,78 € ^b	43,87 € ^b	100,00 € ^b	9.504,65 € ^{bc}
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Keine					
Adjuvante Phase					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab + Radiotherapie					
Pembrolizumab + Radiotherapie	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	70.205,85 € ^a	4.729,99 € - 5.324,89 € ^a	1.500,00 € ^a	76.435,84 € - 77.030,74 € ^{ac}
		74.886,24 € ^b	4.671,89 € - 5.266,79 € ^b	800,00 € ^b	80.358,13 € - 80.953,03 € ^{bc}
Pembrolizumab + Radiotherapie + Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	70.636,17 € ^a	4.811,39 € - 5.438,00 € ^a	1.800,00 € ^a	77.247,56 € - 77.874,17 € ^{ac}
		75.316,56 € ^b	4.753,29 € - 5.379,90 € ^b	1.100,00 € ^b	81.169,85 € - 81.796,46 € ^{bc}
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Radiotherapie	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	n. a.	4.605,49 € - 5.200,39 €	n. a.	4.605,49 € - 5.200,39 €
Radiochemotherapie mit Cisplatin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem lokal fortgeschrittenem HNSCC	430,32 €	4.686,89 € - 5.313,50 €	300,00 €	5.417,21 € - 6.043,82 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus c: Die Angaben beinhalten ausschließlich die Kosten der intravenösen Darreichungsform von Pembrolizumab. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt für die subkutane Darreichungsform von Pembrolizumab zwar bereits eine Zulassung in der EU vor, die Markteinführung in Deutschland ist jedoch noch nicht erfolgt. Die Jahrestherapiekosten für die subkutane Darreichungsform von Pembrolizumab können abweichen. Quelle: (17) EU: Europäische Union; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; n. a.: Nicht anwendbar					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist zugelassen 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 HNSCC bei Erwachsenen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) (1).

Da für die kurative Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC neben der essentiell durchzuführenden Tumorsektion bislang nur strahlen- und/oder chemotherapeutische Optionen samt den geschilderten Einschränkungen bei der Wirksamkeit und den damit verknüpften nebenwirkungsbedingten Risiken verfügbar sind, besteht ein hoher Bedarf an neuen Behandlungsstrategien. Mit der Zulassung von Pembrolizumab steht Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC nun erstmals ein perioperativer immunonkologischer Therapieansatz zur Verfügung, wodurch der bisherige aus rein adjuvanten Therapieoptionen bestehende Behandlungsstandard signifikant um eine innovative und hochwirksame perioperative Therapie erweitert wird und leistet somit einen essenziellen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs.

Mit den in Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 1.907-4.666 Patient:innen geschätzt, die sowohl diejenigen mit niedrigem postoperativem Risikoprofil als auch diejenigen mit hohem postoperativem Risikoprofil und Cisplatin-Eignung umfasst. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen in der Versorgungsrealität nicht alle diese Patient:innen mit Pembrolizumab behandelt werden können.

Aktuell werden in den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien nur adjuvante Therapieansätze empfohlen (vgl. Abschnitt 3.2.2). Mit Blick auf den hohen therapeutischen Bedarf und die eindrücklichen Studienergebnisse der KEYNOTE 689 (vgl. Modul 4A) wird davon ausgegangen, dass die perioperative Therapie mit Pembrolizumab künftig eine maßgebliche Rolle in der Versorgungsrealität einnehmen wird.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patient:innen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patient:innen aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können.

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 689 brachen 24,6 % der Patient:innen im Pembrolizumab-Arm die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab (vgl. Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab für die perioperative Behandlung des resezierbaren, lokal fortgeschrittenen HNSCC nun erstmals eine sehr vielversprechende Therapieoption mit sehr guter Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand der Patient:innen, dem Vorliegen von Komorbiditäten, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patient:innen in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung der Patient:innen generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen (Immune-related adverse reactions, irARs) oder aufgrund der regelmäßigen Infusionsgabe

- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch die/den Ärztin/Arzt oder die Patient:innen
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit
- Einschluss in eine klinische Studie

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die künftige Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass in der Versorgungsrealität nicht alle innerhalb der Zielpopulation infrage kommenden Patient:innen mit Pembrolizumab in der perioperativen Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC behandelt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus des zbAM und zVT dienten die Angaben aus der Fachinformation von Pembrolizumab (1) und Cisplatin (13) sowie die Angaben aus dem Protokoll der Studie KEYNOTE 689 (18). Berücksichtigt wurden ebenfalls die Therapieprotokolle der medikamentösen Tumorthherapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich der DGHO-Leitlinie mit Stand November 2022 sowie die in den Leitlinien empfohlenen Therapieprotokolle (2-4, 7). Die Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen (1, 13).

Die Kosten des zbAM und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2025) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (Stand: 3. Quartal 2025) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (12, 14). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zbAM und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (9). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (10).

Angaben zum Versorgungskontext stützen sich auf die aktuellen nationalen Behandlungsleitlinien (2-5).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2025.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Version 1.1, Stand: November 2019. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom>

- [onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Version1.1/LL_Larynxkarzinom_Langversion_1.1.pdf](https://www.onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Version1.1/LL_Larynxkarzinom_Langversion_1.1.pdf). [Zugriff am: 06.10.2025]
3. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Version 3.0, Stand: März 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
 4. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Leitlinie (Langversion): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, Version 1.0, Stand: März 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-undHypopharynxkarzinom/LL_Oro-undHypopharynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 06.10.2025]
 5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopf-hals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 06.10.2025]
 6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers. Version 5.2025. 2025. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>. [Zugriff am: 06.10.2025]
 7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome - Therapieprotokolle. Stand: November 2022.
 8. Merck Sharp & Dohme LLC R, NJ, USA,. Studienbericht KEYNOTE 689 (MK-3475-689): A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). 2025.
 9. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2021. Datenstand: 8. August 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 18.09.2025]
 10. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. . Nutrition. 1989;5(5):303-11 discussion 12-3.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin. Vom 19. April 2012.
 12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2025. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>. [Zugriff am: 16.09.2025]
 13. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023.
 14. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01. März 2025. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr

[aege/hilfstaxe/2025-03-](#)

01 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zum Vertrag Hilfstaxe idF 3 6. EV.pdf. [Zugriff am: 18.09.2025]

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tezepelumab (Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre), vom 12. Mai 2023.
16. Meditrade-Medipharma GmbH. Fachinformation Isotonische Natriumchlorid-Lösung Medipharma. Stand: August 2025.
17. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2025.
18. MERCK & CO. INC. and N. Kenilworth U. Studienprotokoll KEYNOTE 048 (MK-3475-48): A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet

Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)

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.

Anforderungen an die Diagnostik

PD-L1-Test

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten, PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden. Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors ist es wichtig, eine entsprechend validierte und robuste Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

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

Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA® als Monotherapie mit 2 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 1 Dosis von 400 mg oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Bestrahlung mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie mit 3 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 2 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen gefolgt von KEYTRUDA® als Monotherapie mit 12 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 6 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unzumutbaren Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter KEYTRUDA®-Monotherapie auftritt, sollten keine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Bestrahlung mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie erhalten.

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

Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA® als Monotherapie mit 2 Dosen von 395 mg alle 3 Wochen oder 1 Dosis von 790 mg oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten

unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Bestrahlung mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie mit 3 Dosen von 395 mg alle 3 Wochen oder 2 Dosen von 790 mg alle 6 Wochen gefolgt von KEYTRUDA® als Monotherapie mit 12 Dosen von 395 mg alle 3 Wochen oder 6 Dosen von 790 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unzumutbaren Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter KEYTRUDA®-Monotherapie auftritt, sollten keine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Bestrahlung mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie erhalten.

Zulassungsstudie KEYNOTE 689

Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zu einem gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definierten und mittels BICR ermitteltem Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Abschluss der Behandlung (17 Zyklen), bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschloss, bis zum Auftreten eines Rezidivs in der adjuvanten Phase, bis zum Fortschreiten der Erkrankung bei denjenigen, die nicht operiert wurden oder eine unvollständige Resektion hatten und in die adjuvante Phase eintraten oder bis zum Auftreten einer unzumutbaren Toxizität fortgeführt. Die Bewertung des Tumorstatus erfolgte vor der Operation in Woche 6 der neoadjuvanten Phase. Nach Beginn der adjuvanten Phase wurde der Tumorstatus 12 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie (RT) mit oder ohne Behandlung mit Cisplatin und anschließend alle 3 Monate bis zum Ende des 3. Jahres beurteilt; danach alle 6 Monate bis zum Ende des 5. Jahres.

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA® insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA® wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA® wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

*Kinder und Jugendliche*KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA® bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, außer bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom oder klassischem HL, nicht erwiesen. Aktuell verfügbare Daten für Pembrolizumab intravenös sind in der Fachinformation beschrieben.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA® Injektionslösung bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Aktuell verfügbare Daten für Pembrolizumab intravenös sind in der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung für KEYTRUDA® Injektionslösung kann jedoch nicht gegeben werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG-Performance-Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom und RCC); HIV-Infektion, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (außer bei BTC); aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit; einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte; schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad-4- oder Grad-3-Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte

(mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Bilirubin über dem oberen Normwert (ULN); $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Zulassungsstudie KEYNOTE 689

Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, die eine systemische Behandlung innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte, oder Patienten mit einer medizinischen Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind.

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch
Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID***Risikomanagement-Plan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

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

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

Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten sollte Folgendes beinhalten:

- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Patientenkarte:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von imARs, und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und sie bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf der Karte die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA® behandelt wird.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-32: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2026
2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS-Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III] – Abschließender Studienbericht	4Q 2027
3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit Stadium-IIB- oder -IIC-Melanom weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die per Protokoll festgelegte Interimsanalyse des OS für KN716 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-II] – Klinischer Studienbericht	4Q 2028
4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von KEYTRUDA® zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem-Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie KEYNOTE-091 vorlegen. Der Zulassungsinhaber muss aktualisierte Daten zur Behandlung nach Fortschreiten der Erkrankung und insbesondere zur Aufnahme und Wirkung von Anti-PD-1/-PD-L1-Inhibitoren bei Patienten, die zuvor adjuvant mit Pembrolizumab behandelt wurden, einreichen – Finaler Studienbericht	3Q 2026
DMFS: Distant-metastasis-free Survival; HL: Hodgkin-Lymphom; OS: Overall Survival; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RFS: Recurrence-free Survival	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend in Tabelle 3-33 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-33: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Pembrolizumab ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Patientenkarte	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation (SCT), die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener SCT, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: Sicherheitsüberwachung in der laufenden HL-Studie (KN204)
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen SCT in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom; SCT: Stammzelltransplantation		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Patienten, die Pembrolizumab subkutan erhalten, können zum Zeitpunkt der nächsten planmäßigen Gabe auf Pembrolizumab intravenös umgestellt werden. Patienten, die Pembrolizumab intravenös erhalten, können zum Zeitpunkt der nächsten planmäßigen Gabe auf Pembrolizumab subkutan umgestellt werden.

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA® als Monotherapie mit 2 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 1 Dosis von 400 mg oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Bestrahlung mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie mit 3 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 2 Dosen von 400 mg alle

6 Wochen gefolgt von KEYTRUDA® als Monotherapie mit 12 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 6 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unzumutbaren Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter KEYTRUDA®-Monotherapie auftritt, sollten keine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Bestrahlung mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie erhalten.

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

Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen HNSCC: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA® als Monotherapie mit 2 Dosen von 395 mg alle 3 Wochen oder 1 Dosis von 790 mg oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Bestrahlung mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie mit 3 Dosen von 395 mg alle 3 Wochen oder 2 Dosen von 790 mg alle 6 Wochen gefolgt von KEYTRUDA® als Monotherapie mit 12 Dosen von 395 mg alle 3 Wochen oder 6 Dosen von 790 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unzumutbaren Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter KEYTRUDA®-Monotherapie auftritt, sollten keine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Bestrahlung mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie erhalten.

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-34 beschrieben.

Tabelle 3-34: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 3 oder Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Nephritis	Grad 2 mit einer $> 1,5$ bis ≤ 3 -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3 -facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
	Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -symptomatische-Hypophysitis Diabetes Typ 1 assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder $> 13,9$ mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben* Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt - mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis HINWEIS: Zur Behandlung von Patienten mit RCC unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder $> 1,5$ bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 5 -facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3 -facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen

Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des *US National Cancer Institute*“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.

* Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® nicht auf Grad 0 - 1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCC: Renal cell carcinoma; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert

Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht bekannt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-34 nicht anders festgelegt.

Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, müssen die Patientenkarte erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA® informiert werden.

Art der Anwendung

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

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

KEYTRUDA® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt. KEYTRUDA® Konzentrat zur Herstellung einer

Infusionslösung ist nicht für die subkutane Anwendung bestimmt. KEYTRUDA® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss als Infusion über 30 Minuten gegeben werden. Die intravenöse Formulierung von KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

KEYTRUDA® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte nicht ersetzt werden durch oder ausgetauscht werden mit Pembrolizumab subkutan, da sie sich hinsichtlich der empfohlenen Dosierung und der Art der Anwendung unterscheiden.

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

KEYTRUDA® Injektionslösung ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung bestimmt. KEYTRUDA® Injektionslösung darf nicht intravenös gegeben werden.

KEYTRUDA® Injektionslösung sollte nicht ersetzt werden durch oder ausgetauscht werden mit Pembrolizumab intravenös, da sie sich hinsichtlich der empfohlenen Dosierung und der Art der Anwendung unterscheiden.

KEYTRUDA® Injektionslösung ist ausschließlich zur subkutanen Injektion in den Oberschenkel oder das Abdomen bestimmt.

Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie, sollte KEYTRUDA® zuerst gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab

unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad-3-immunvermittelter-Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (*autoimmune disease*, AID) deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende AID erhöht sein kann. Darüber hinaus traten häufig Schübe der zugrunde liegenden AID auf, die jedoch meist leicht und beherrschbar waren.

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Pneumonitis unterbrochen und bei Grad-3-, Grad-4- oder wiederholter Grad-2-Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2- oder Grad-3-Kolitis unterbrochen und bei Grad-4- oder wiederholt Grad-3-Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen

während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad-2-Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad ≥ 3 Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Grad-3- oder Grad-4-Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Diabetes mellitus Typ 1, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Diabetes Typ 1 sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Diabetes Typ 1 in Verbindung mit Grad ≥ 3 Hyperglykämie oder Ketoazidose sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden, bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert haben und die, falls angezeigt, mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Ansonsten sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen oder bei Grad-4-Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myastheniesyndrom, hämolytische Anämie,

Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis, nicht-infektiöse Zystitis, Hypoparathyreoidismus und Perikarditis.

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad-3-immunvermittelte-Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Nebenwirkung.

Bei Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis, -Enzephalitis oder -Guillain-Barré-Syndrom ist Pembrolizumab dauerhaft abzusetzen.

Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation

Abstoßung von soliden Organtransplantaten

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Pembrolizumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Pembrolizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem HL, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (*veno-occlusive disease*, VOD) beobachtet. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte wurde nach einer Behandlung mit Pembrolizumab akute GVHD, einschließlich GVHD mit tödlichem Ausgang berichtet. Patienten mit einer GVHD nach ihrer Transplantation könnten ein erhöhtes Risiko für eine GVHD nach einer Behandlung mit Pembrolizumab haben. Der Nutzen einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte gegen das Risiko einer möglichen GVHD bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte abgewogen werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindelgefühl und Ermüdung/Fatigue berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen, um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung der Infusion

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Lassen Sie die Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.

- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

KEYTRUDA® Injektionslösung darf nur von medizinischem Fachpersonal gegeben werden.

KEYTRUDA® Injektionslösung ist gebrauchsfertig. Verdünnen Sie KEYTRUDA® Injektionslösung nicht.

Die Durchstechflasche nicht schütteln.

Zubereitung der Spritze

- Lassen Sie die Durchstechflasche von KEYTRUDA® Injektionslösung für mindestens 30 Minuten Raumtemperatur annehmen.
- Die nicht-angebrochene Durchstechflasche kann vor der Zubereitung zur Anwendung bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu prüfen. KEYTRUDA® Injektionslösung ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.

- KEYTRUDA® Injektionslösung ist kompatibel mit Polypropylen- und Polycarbonat-Spritzenmaterial sowie Entnahme- und Injektionsnadeln aus Edelstahl.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen, entweder 2,4 ml (395 mg) oder 4,8 ml (790 mg), mittels einer sterilen Spritze und einer Entnahmenadel (empfohlen: 18 bis 21 G) entsprechend der empfohlenen Dosis. Um ein Verstopfen der Nadel zu verhindern, wechseln Sie die Nadel zu einer 25 bis 30 G, 13 mm hypodermischen Injektionsnadel unmittelbar vor der subkutanen Injektion.

Lagerung der gebrauchsfertigen Spritze

- Das Produkt enthält keine Konservierungsmittel und sollte unmittelbar nach der Entnahme aus der Durchstechflasche verwendet werden. Falls die Lösung nicht umgehend verwendet wird, lagern Sie die Spritze mit KEYTRUDA® Injektionslösung mit aufgesetzter Entnahmenadel und Kappe.
- Nach Aufbewahrung im Kühlschrank muss die gefüllte Spritze vor der Anwendung für mindestens 30 Minuten Raumtemperatur annehmen.
- Die gefüllte Spritze darf nicht eingefroren werden.

Anwendung

- Injizieren Sie KEYTRUDA® Injektionslösung in das subkutane Gewebe des Oberschenkels oder Abdomens unter Vermeidung des Bereichs 5 cm um den Bauchnabel. Injizieren Sie nicht in Bereichen, in denen die Haut geschädigt oder wund ist, blaue Flecken aufweist, vernarbt oder schuppig ist oder rote Flecken aufweist.
- Injizieren Sie eine 2,4 ml Dosis KEYTRUDA® Injektionslösung (395 mg) subkutan alle 3 Wochen über einen Zeitraum von einer Minute.
- Injizieren Sie eine 4,8 ml Dosis KEYTRUDA® Injektionslösung (790 mg) subkutan alle 6 Wochen über einen Zeitraum von zwei Minuten.
- Wechseln Sie die Injektionsstellen für darauffolgende Injektionen.
- Wenden Sie während der Behandlung mit KEYTRUDA® Injektionslösung keine anderen Arzneimittel zur subkutanen Gabe an derselben Stelle wie KEYTRUDA® Injektionslösung an.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dauer der Haltbarkeit/ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung***Dauer der Haltbarkeit****Ungeöffnete Durchstechflasche*

2 Jahre.

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:*Nach Zubereitung der Infusion*

Chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung wurde für bis zu 42 Tage bei 2 °C bis 8 °C bzw. 23 °C bis 27 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Falls die Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 7 Tage bei 2 °C bis 8 °C bzw. 12 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

KEYTRUDA® 395 mg Injektionslösung / KEYTRUDA® 790 mg Injektionslösung:***Gebrauchsfertige Spritze***

Nach dem Überführen von der Durchstechflasche in die Spritze, wurde die chemische und physikalische Stabilität der KEYTRUDA® Injektionslösung für bis zu 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C (vor Licht geschützt) und für bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter Raumbeleuchtung) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung umgehend nach dem Überführen von der Durchstechflasche in die Spritze verwendet werden. Falls die Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 8 Stunden bei Raumtemperatur oder 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt. Der Zeitraum von 24 Stunden kann bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (Temperaturen bei oder unter 25 °C) einschließen. Verwerfen Sie die Lösung, falls die Lagerungszeit diese Grenzwerte überschreitet. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank muss die gefüllte Spritze vor der Anwendung für mindestens 30 Minuten Raumtemperatur annehmen. Die gefüllte Spritze darf nicht eingefroren werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® (1, 2). Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® ist als Referenz diesem Dossier beigelegt (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7) (3) .

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risk Management Plan (siehe Abschnitt 3.4.7) (4).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2025.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. EPAR-Produktinformation (Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 395 mg Infusionslösung / KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 790 mg Infusionslösung. Stand: November 2025.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. European Public Assessment Report (EPAR) Anhang II: KEYTRUDA®. Stand der Information: September 2025.
4. MSD Sharp & Dohme GmbH. Risk-Management-Plan (RMP): KEYTRUDA® v46.0. Stand der Information: September 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-35 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-35 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-35: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	keine		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand Oktober 2025 sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) angeführt, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-35, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-35 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-36 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend, da Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bereits vor dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebracht wurde.

Tabelle 3-36: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num-mer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend, da Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bereits vor dem 01. Januar 2025 in Verkehr gebracht wurde.