

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (in Kombination mit Radiochemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie^a

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	eine Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie
a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. EBRT: External Beam Radiotherapy; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dahingehend ab, dass er als Chemotherapie-Komponente der Radiochemotherapie neben der Cisplatin-Monotherapie auch eine Cisplatin-Kombinationschemotherapie als Option benennt. Dies bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU keine Daten zu dieser zusätzlich benannten Option vorlegt. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst übereinstimmend mit dem pU die Studie KEYNOTE A18. Die Studie KEYNOTE A18 ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab + Radiochemotherapie gegenüber Placebo + Radiochemotherapie. Die Radiochemotherapie bestand dabei jeweils aus einer perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Zervixkarzinom, definiert als Stadium IB2 bis IIB (nodal-positiv) oder Stadium III bis IVA (nodal-positiv oder nodal-negativ) gemäß FIGO 2014, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

Insgesamt wurden 1060 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Radiochemotherapie (N = 529) oder Placebo + Radiochemotherapie (N = 531) zugeteilt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Patientinnen im Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014 relevant. Sie umfasst 296 Patientinnen im Interventionsarm und 305 Patientinnen im Vergleichsarm. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Ergebnisse für diese Teilpopulation vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Interventionsarm und Placebo + Radiochemotherapie im Vergleichsarm erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformationen und den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom.

Die primären Endpunkte der Studie KEYNOTE A18 sind progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum präspezifizierten 2. Datenschnitt vom 08.01.2024 herangezogen.

Folgetherapien

In der Studie KEYNOTE A18 erhielten im Interventionsarm etwa 16 % und im Vergleichsarm etwa 26 % der Patientinnen mindestens 1 systemische antineoplastische Folgetherapie. Dabei wurden am häufigsten die Wirkstoffe Paclitaxel, Bevacizumab, und die Platinverbindungen Cisplatin und Carboplatin gegeben.

Die eingesetzten Folgetherapien sind zunächst konsistent mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom aus dem Jahr 2022, die bei Patientinnen mit rezidiviertem, persistierendem oder metastasiertem

Zervixkarzinom eine Behandlung mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab als mögliche Therapie nennt.

Mit der Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab wurde 2022 eine weitere Therapieoption zur Erstlinienbehandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) zugelassen. In der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 826 wurde ein deutlicher Überlebensvorteil dieser Kombination gegenüber einer alleinigen Chemotherapie (ggf. in Kombination mit Bevacizumab) gezeigt. Der G-BA hat für diese Therapieoption auf Basis der Bewertung des IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen beschlossen. Pembrolizumab kam jedoch in der vorliegenden Studie KEYNOTE A18 nur bei wenigen Patientinnen zum Einsatz. Obwohl bei mehr als 90 % der Patientinnen die Tumoren PD-L1 exprimierten, erhielten, bezogen auf diejenigen Patientinnen im Vergleichsarm, die mit einer systemischen Folgetherapie behandelt wurden, nur etwa 9 % Pembrolizumab. In einer neueren internationalen Leitlinie aus dem Jahr 2024 wird für Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren bereits Pembrolizumab als eine der bevorzugten Optionen empfohlen.

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben werden maßgeblich durch die nach Abbruch der Studienbehandlung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst. Es ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen vom Einsatz der neuen Pembrolizumab-Kombinationstherapie profitiert hätte. Dies wird bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials und bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE A18 wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität, erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30), EORTC QLQ – Cervical Cancer 24 (CX24) und visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D, jeweils als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch

wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie.

Morbidität

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö)

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-CX24 (Symptomerleben, Lymphödem, periphere Neuropathie, menopausale Symptome und sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit)

Für die Endpunkte Symptomerleben, Lymphödem, periphere Neuropathie und menopausale Symptome zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab +

Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und emotionale Funktion)

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt emotionale Funktion zeigt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-CX24 (sexuelle Aktivität, Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Genuss und Körperbild)

Für die Endpunkte sexuelle Aktivität, Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Genuss und Körperbild liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich daher jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Anämie (SUEs) und Hypokaliämie (schwere UEs)

Für die Endpunkte immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Anämie (SUEs) und Hypokaliämie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich mit Radiochemotherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Demgegenüber zeigen sich für mehrere Endpunkte der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit geringem bis zu beträchtlichem Ausmaß.

Der Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben überwiegt in der Abwägung des Zusatznutzens, wird jedoch durch die Nachteile bei den Nebenwirkungen, insbesondere der schweren UEs, relativiert.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

Tabelle 3: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	eine Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
<p>a. perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. In die Studie KEYNOTE A18 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>EBRT: External Beam Radiotherapy; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.