

Pembrolizumab (Zervixkarzinom, Kombination mit Radiochemotherapie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of several colored segments. The top segment is dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white. Below this bar is a row of 18 smaller, lighter blue and grey rectangular blocks of varying shades.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-110

Version: 1.0

Stand: 13.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1936

DOI: 10.60584/A24-110

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Zervixkarzinom, Kombination mit Radiochemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.11.2024

Interne Projektnummer

A24-110

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-110>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Zervixkarzinom, Kombination mit Radiochemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-110>.

Schlagwörter

Pembrolizumab, Zervixtumoren, Nutzenbewertung, NCT04221945

Keywords

Pembrolizumab, Uterine Cervical Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04221945

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Charlotte Zeitler
- Moritz Felsch
- Anna-Lena Firle
- Claudia Kapp
- Florina Kerekes
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab ist in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.29
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.29
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.33
I 4.3 Ergebnisse	I.35
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.42
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.43
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.43
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.47
I 6 Literatur	I.50
I Anhang A Suchstrategien.....	I.53
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben	I.54
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.55
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.63

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie	I.7
Tabelle 3: Pembrolizumab + Radiochemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie	I.14
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Radiochemotherapie	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.18
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.22
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.23
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.25
Tabelle 11: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.26
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.28
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.30
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.34
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.36
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.37
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Radiochemotherapie	I.44
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Radiochemotherapie.....	I.48

Tabelle 19: Pembrolizumab + Radiochemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.49
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.56
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.59
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.60
Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	I.61

I Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der Teilpopulation (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) der Studie KEYNOTE A18	I.54
--	------

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CPS	Combined Positive Score
CR	komplettes Ansprechen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC QLQ-CX24	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer 24
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PFS	progressionsfreies Überleben
PR	partielltes Ansprechen
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VMAT	volumetrische Arc-Technik

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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, 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 (siehe Abschnitt I 3.1).

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 04.10.2024)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 30.09.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 30.09.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 30.09.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 28.11.2024),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Radiochemotherapie^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
ENGOT-cx11/GOG-3047 (KEYNOTE A18 ^d)	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3-5]	ja [6,7]

a. perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie
 b. Studie, für die der pU Sponsor war
 c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
KEYNOTE A18	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert	erwachsene Patientinnen <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Zervixkarzinom^c (Stadium IB2 bis IIB [nodal-positiv] oder Stadium III bis IVA [nodal-positiv oder nodal-negativ] gemäß FIGO 2014) ▪ keine vorherige definitive Therapie ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Pembrolizumab + Radiochemotherapie ^a (N = 529) Placebo + Radiochemotherapie ^a (N = 531) davon relevante Teilpopulation ^d : Pembrolizumab + Radiochemotherapie ^a (n = 296) Placebo + Radiochemotherapie ^a (n = 305)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: Pembrolizumab / Placebo für maximal 20 Zyklen ^e oder bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes oder der Patientin, oder Auftreten einer anderen malignen Erkrankung Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende	154 Studienzentren in: Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Guatemala, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Norwegen, Österreich, Peru, Russland, Spanien, Schweden, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA 05/2020–laufend Datenschnitte ^g : 09.01.2023 ^h 08.01.2024 ⁱ	primär: PFS, Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UES
<p>a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. radiologisch evaluierbares, histologisch bestätigtes Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, oder adenosquamöses Karzinom</p> <p>d. Patientinnen im Stadium III bis IVA (nodal-positiv oder nodal-negativ) gemäß FIGO 2014</p> <p>e. 5 Zyklen, Zyklusdauer 3 Wochen (gleichzeitig mit Radiochemotherapie), anschließend 15 Zyklen, Zyklusdauer 6 Wochen</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. finaler Datenschnitt: ereignisgetrieben, nach etwa 240 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben</p> <p>h. präspezifizierte 1. Interimsanalyse: nach Abschluss der Rekrutierung und etwa 237 PFS-Ereignissen, etwa 28 Monate nach der Randomisierung der 1. Patientin</p> <p>i. präspezifizierte 2. Interimsanalyse: nach etwa 304 PFS-Ereignissen, etwa 34 Monate nach Randomisierung der 1. Patientin</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^b
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE A18	Pembrolizumab 200 mg i. v. (5 Zyklen, alle 3 Wochen) + Radiochemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin 40 mg/m² KOF^b i. v. wöchentlich, 5 Gaben^{c, d} ▪ perkutane Strahlentherapie^e, gefolgt von einer Brachytherapie^{f, g} gefolgt von: Pembrolizumab 400 mg i. v. (15 Zyklen, alle 6 Wochen)	Placebo i. v. (5 Zyklen, alle 3 Wochen) + Radiochemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin 40 mg/m² KOF^b i. v. wöchentlich, 5 Gaben^{c, d} ▪ perkutane Strahlentherapie^e, gefolgt von einer Brachytherapie^{f, g} gefolgt von: Placebo i. v. (15 Zyklen, alle 6 Wochen)
	Therapieanpassung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab / Placebo: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine Dosisanpassung ▫ Unterbrechung bis zu 12 Wochen bei immunvermittelten UEs ▪ Cisplatin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosisreduktion auf 30 mg/m² KOF aufgrund von Toxizität ▫ Unterbrechung aufgrund von Toxizität nach lokalem Standard ▪ Strahlentherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Unterbrechung bis zu 21 Tage aufgrund von Toxizität ▫ Verzögerung des Beginns der Brachytherapie bis zu 14 Tage nach Abschluss der perkutanen Strahlentherapie ▫ Bei Unterbrechung der Studienmedikation kann die Strahlentherapie weitergegeben werden. ▫ Bei Unterbrechung der perkutanen Strahlentherapie wird die Cisplatin-Behandlung bis zur Wiederaufnahme der perkutanen Strahlentherapie unterbrochen. 	
	nicht erlaubte Vorbehandlungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Hysterektomie im Sinne einer Entfernung des kompletten Uterus, oder als Teil einer initialen Therapie des Zervixkarzinoms ▪ systemische immunstimulierende Substanzen, koloniestimulierende Faktoren, Interferone, Interleukine und Impfstoffkombinationen innerhalb 6 Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Wirkstoffe vor Behandlungsbeginn ▪ anti-PD-1- oder anti-PD-L1 / L2-Wirkstoffe, oder gegen andere stimulierende oder koinhibierende T-Zell-Rezeptoren gerichteten Wirkstoffe ▪ systemische Antitumor-Therapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung ▪ Prüfsubstanzen oder Prüfprodukte innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung ▪ chronische systemische Steroidtherapie (> 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag) oder eine andere Form von immunsuppressiver Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	nicht erlaubte Begleitbehandlungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapien ▪ andere Immuntherapien, Chemotherapien, Radiosensitizer, Prüfsubstanzen oder Strahlentherapien^h ▪ Einnahme nephrotoxischer oder ototoxischer Wirkstoffe gleichzeitig mit Cisplatin ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb 30 Tage vor und 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung ▪ systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als die symptomatische Behandlung und Vorbeugung von UEs ▪ andere Verwendung von Glukokortikoiden, außer topische Anwendung, Anwendung am Auge, intraartikuläre Gelenkinjektion, oder Inhalation bei Asthma oder COPD 	
	<p>a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie</p> <p>b. Gemäß lokaler Praxis konnte eine Dosisbegrenzung auf 70 mg erfolgen.</p> <p>c. Gemäß lokaler Praxis konnte eine optionale 6. Infusion gegeben werden.</p> <p>d. Cisplatin-Gabe an einem Tag der perkutanen Strahlentherapie, vor der Bestrahlung; keine Cisplatin-Gabe an Tagen, an denen eine Brachytherapie stattfindet</p> <p>e. 23-28 Fraktionen innerhalb von 40 Tagen</p> <p>f. nach Abschluss der perkutanen Strahlentherapie; Eine Gesamtbehandlungsdauer (perkutane Strahlentherapie + Brachytherapie) von 50 Tagen (maximal 56 Tage bei unvorhersehbaren Verzögerungen) sollte nicht überschritten werden.</p> <p>g. Gesamtdosis (perkutane Strahlentherapie + Brachytherapie) von mindestens 80 Gy EQD2 für die volumenbasierte und mindestens 75 Gy EQD2 für die punktbasierte Applikation. Studienzentren in Japan konnten lokalen Leitlinien folgen und gegebenenfalls eine geringere Gesamtstrahlendosis verabreichen.</p> <p>h. Ausnahme: eine palliative Bestrahlung symptomatischer Läsionen, nachdem ein Progress festgestellt wurde</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQD2: Äquivalenzdosis von 2 Gy; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1 / L2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; Q3W: alle 3 Wochen; Q6W: alle 6 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Studiendesign

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. Die Patientinnen mussten außerdem einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufweisen.

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. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geplanter

Art der perkutanen Strahlentherapie (intensitätsmodulierte Radiotherapie [IMRT] / volumetrische Arc-Technik [VMAT] vs. nicht IMRT / -VMAT), Krankheitsstadium zu Screening (Stadium IB2 bis IIB [nodal-positiv] vs. Stadium III bis IVA [nodal-negativ oder nodal-positiv] gemäß FIGO 2014) und geplante Gesamtstrahlendosis aus perkutaner Strahlentherapie + Brachytherapie (< 70 Gy vs. ≥ 70 Gy).

Nach Abschluss der Rekrutierung der oben beschriebenen globalen Kohorte sollten gemäß Studienprotokoll in China weitere Patientinnen randomisiert werden, bis die Anzahl an Studienteilnehmerinnen den lokalen behördlichen Anforderungen entspricht. Diese Studienteilnehmerinnen gehen gemäß Studienplanung nicht in die primäre Analysepopulation der Studie ein. Die chinesische Kohorte soll dann separat nach lokalen Vorgaben analysiert werden. Der pU legt weder Ergebnisse noch weiterführende Informationen zum Rekrutierungsumfang oder geplanten Datenschnitten zur chinesischen Kohorte vor. Auch den Studienunterlagen lassen sich hierzu keine weiterführenden Informationen entnehmen.

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 [8,9] und den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom [10]. Für die Behandlung mit Cisplatin im Rahmen der Radiochemotherapie waren im Studienprotokoll 5 Zyklen geplant, mit einem optionalen 6. Zyklus gemäß lokaler Praxis. Gemäß Fachinformation sollte Cisplatin für 6 Zyklen verabreicht werden. Allerdings entspricht das in der Studie geplante Behandlungsschema den Empfehlungen der S3-Leitlinie [10]. Daher bleibt die Abweichung von der Fachinformation ohne Konsequenz.

Bezüglich der Strahlentherapie weicht das Vorgehen in der Studie KEYNOTE A18 in 2 Punkten von den Leitlinienempfehlungen ab. Für die perkutane Strahlentherapie waren gemäß Studienprotokoll neben den von der S3-Leitlinie empfohlenen IMRT und VMAT auch andere Verfahren erlaubt. In der Studie KEYNOTE A18 erhielten jedoch mehr als 85 % der Patientinnen eine IMRT oder VMAT (siehe Tabelle 9). Die im Studienprotokoll geplante Mindeststrahlendosis (Gesamtdosis aus perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie) von 70 Gy bis 80 Gy liegt unterhalb der von der Leitlinie empfohlenen Dosis von 85 Gy. Die im Studienverlauf den Patientinnen tatsächlich verabreichte Gesamtstrahlendosis lag jedoch im Median in beiden Studienarmen bei ca. 87 Gy (siehe Tabelle 9). Somit ergeben sich aus beiden Abweichungen keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

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.

Datenschnitte

Bei der Studie KEYNOTE A18 handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (09.01.2023): präspezifizierte Interimsanalyse nach Abschluss der Rekrutierung und etwa 237 Ereignisse im Endpunkt PFS
- 2. Datenschnitt (08.01.2024): präspezifizierte Interimsanalyse nach etwa 304 Ereignissen im Endpunkt PFS

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der aktuellere 2. Datenschnitt relevant. Der pU zieht diesen Datenschnitt ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Der finale Datenschnitt zur Analyse des Gesamtüberlebens steht noch aus und soll nach etwa 240 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben stattfinden.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KEYNOTE A18	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende ^b , je nachdem, was zuerst eintritt
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur Krankheitsprogression, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Lost to Follow-up, je nachdem, was zuerst eintritt
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24	bis zur Krankheitsprogression, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Lost to Follow-up, je nachdem, was zuerst eintritt
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs ^c	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
SUEs	bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder 30 Tage bei Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie
<p>a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie</p> <p>b. Gemäß Studienprotokoll ist die Studie beendet, sobald die letzte Patientin den letzten studienbezogenen Kontakt absolviert hat, die Einverständniserklärung zurückgenommen hat, oder Lost to Follow-up ist.</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>EORTC QLQ-CX24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression erhoben wurden. Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben, sodass die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte ebenfalls systematisch verkürzt sind. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakteristika der Patientinnen

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Radiochemotherapie ^a N ^b = 296	Placebo + Radiochemotherapie ^a N ^b = 305
KEYNOTE A18		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	51 (12)	52 (12)
ECOG-PS zu Baseline, n (%)		
0	194 (66)	212 (70)
1	102 (35)	93 (31)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	k. A.	k. A.
Abstammung, n (%)		
asiatisch	104 (35)	99 (33)
indigene Bevölkerung Nordamerikas, Alaskas, Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	22 (7) ^c	21 (7) ^c
schwarz oder Afroamerikaner	6 (2)	3 (< 1)
weiß	104 (35)	113 (37)
mehrere ^d	60 (20)	69 (23)
Befall von Lymphknoten, n (%)		
positive pelvine und / oder paraaortale	213 (72)	212 (70)
weder positive pelvine noch paraaortale	83 (28)	93 (31)
histologischer Subtyp, n (%)		
platteneithelial	244 (82)	258 (85)
nicht platteneithelial	52 (18)	47 (15)
PD-L1 Status ^e , n (%)		
CPS < 1	14 (5)	20 (7)
CPS ≥ 1	278 (94)	281 (92)
fehlend	4 (1)	4 (1)
Behandlungsdauer Strahlentherapie (Tage)		
MW (SD)	54,5 (9,8)	54,0 (12,8)
Median [Q1; Q3]	52,0 [49,0; 57,0]	52,0 [49,5; 57,0]
geplante Gesamtstrahlendosis (EQD2), n (%)		
< 70 Gy	32 (11)	29 (10)
≥ 70 Gy	264 (89)	276 (91)
Gesamtstrahlendosis (Zervix EQD2) in Gy		
MW (SD)	85,1 (12,1)	83,8 (15,3)
Median [Q1; Q3]	87,3 [82,8; 91,5]	87,3 [83,0; 91,8]

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Radiochemotherapie ^a N ^b = 296	Placebo + Radiochemotherapie ^a N ^b = 305
geplante Art der EBRT, n (%)		
IMRT / VMAT	255 (86)	264 (87)
nicht IMRT / VMAT	41 (14)	41 (13)
Art der Brachytherapie, n (%)		
HDR	282 (95)	285 (93)
PDR / LDR	4 (1)	0 (0)
nicht begonnen	10 (3)	20 (7)
Therapieabbruch, n (%) ^f	117 (40)	142 (47)
Studienabbruch, n (%) ^g	53 (18)	79 (26)
<p>a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie b. Anzahl randomisierter Patientinnen der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. c. eigene Berechnung d. Angabe des pU e. verwendeter Test: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent Technologies) [6] f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: radiologische Progression (57 vs. 94), unerwünschtes Ereignis (33 vs. 15), Rücknahme der Einverständniserklärung (12 vs. 17). Die Werte basieren auf der Anzahl randomisierter Patientinnen der relevanten Teilpopulation, die eine Studienmedikation erhalten haben (Interventionsarm: 295 vs. Kontrollarm: 304). Darüber hinaus haben 128 vs. 109 der Patientinnen die Therapie wie geplant beendet. g. Ein häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war: Rücknahme der Einverständniserklärung (10 vs. 5). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 41 vs. Vergleichsarm: 73).</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EBRT: External Beam Radiotherapy; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EQD2: Äquivalenzdosis von 2 Gy; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HDR: High Dose-Rate; IMRT: Intensitätsmodulierte Radiotherapie; k. A.: keine Angabe; LDR: Low Dose-Rate; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PDR: Pulse Dose-Rate; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der Patientinnen der Studie KEYNOTE A18 sind zwischen den beiden Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen waren im Mittel 51 bzw. 52 Jahre alt und wiesen mehrheitlich einen ECOG-PS von 0 auf. Überwiegend waren die Patientinnen asiatisch (etwa 34 %) oder weiß (etwa 36 %). Bei mehr als 80 % der Patientinnen lag ein Plattenepithelkarzinom vor, und mehr als 90 % wiesen einen Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 auf.

Die Strahlentherapie erfolgte in beiden Studienarmen im Median über 52 Tage und lag damit etwas über der gemäß S3-Leitlinie empfohlenen Gesamtbehandlungsdauer von 45 bis 50

Tagen [10]. Im Median wurde den Patientinnen eine Gesamtstrahlendosis (perkutane Strahlentherapie + Brachytherapie) von ca. 87 Gy verabreicht.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie N = 296	Placebo + Radiochemotherapie N = 305
KEYNOTE A18		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	20,0 [k. A.]	16,0 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	27,1 [k. A.]	25,3 [k. A.]
Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	22,8 [k. A.]	17,1 [k. A.]
Nebenwirkungen		
UEs		
Median [Q1; Q3]	20,7 [k. A.]	16,9 [k. A.]
SUEs		
Median [Q1; Q3]	21,4 [k. A.]	17,6 [k. A.]
<p>a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie b. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.</p> <p>EORTC QLQ-CX24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patientinnen der relevanten Teilpopulation; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

In der Studie KEYNOTE A18 war die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen im Interventionsarm mit 20,0 Monaten länger als im Vergleichsarm mit 16,0 Monaten. Ein Grund dafür ist der deutliche Unterschied im Auftreten von radiologischen Progressionsereignissen, die zum Therapieabbruch führten (57 bzw. 94 Patientinnen, siehe Tabelle 9).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben waren die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen hinreichend vergleichbar (27,1 bzw. 25,3 Monate).

Für alle weiteren relevanten Endpunkte sind die medianen Beobachtungsdauern im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben verkürzt. Die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen für diese Endpunkte sind jeweils im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm.

Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^b vs. Placebo + Radiochemotherapie^b

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Radiochemotherapie N = 296	Placebo + Radiochemotherapie N = 305
KEYNOTE A18		
systemische Therapie	47 (15,9)	79 (25,9) ^c
Mehrere ^d	40 (13,5)	71 (23,3)
Paclitaxel	39 (13,2)	67 (22,0)
Bevacizumab	15 (5,1)	23 (7,5)
PD-1 / PDL-1-Inhibitoren	5 (1,7)	7 (2,3)
Pembrolizumab	4 (1,4)	7 (2,3)
Platinverbindungen	41 (13,9)	66 (21,6)
Carboplatin	31 (10,5)	52 (17,0)
Cisplatin	10 (3,4)	14 (4,6)
Taxane	3 (1,0)	7 (2,3)
nab-Paclitaxel	2 (0,7)	7 (2,3)
Topoisomerase Typ I (TOP1) Inhibitoren	1 (0,3)	2 (0,7)
Topotecan	1 (0,3)	2 (0,7)
Palliative Strahlentherapie ^e	3 (1,0)	10 (3,3) ^{c, f}
a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen (unabhängig von der Studienarmzugehörigkeit) aufgetreten sind b. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie c. Eine Patientin im Vergleichsarm hat eine systemische Therapie in Kombination mit einer palliativen Strahlentherapie erhalten und ist in beiden Kategorien mitgezählt. d. Angabe des pU e. Als palliative Strahlentherapie gilt jede Strahlentherapie zur Symptomkontrolle oder zur Kontrolle von Hirnmetastasen. f. eigene Berechnung n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PDL-1: Programmed Cell Death Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie KEYNOTE A18 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Insgesamt erhielten im Interventionsarm etwa 16 % und im Vergleichsarm etwa 26 % der Patientinnen mindestens 1 systemische antineoplastische Folgetherapie, eine palliative Strahlentherapie erhielten 1 % bzw. 3 % der Patientinnen. Bezogen auf die Patientinnen mit Krankheitsprogression (70 vs. 111 Patientinnen im Interventions- und Vergleichsarm) haben somit etwa 71 % bzw. 79 % eine Folgetherapie erhalten. 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 [10]. Bezogen auf die Patientinnen, die mit einer systemischen Folgetherapie behandelt wurden, haben allerdings nur etwa 30 % der Patientinnen beider Studienarme Bevacizumab erhalten und wurden somit nicht mit der in der S3-Leitlinie empfohlenen Dreifachkombination behandelt. Da die Kombination mit Bevacizumab zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate führt [10], ist es jedoch nachvollziehbar, dass diese Behandlung nicht für alle Patientinnen infrage kam. Daher ergibt sich daraus keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Mit der Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab wurde zunächst im Oktober 2021 durch die Food and Drug Administration (FDA) und nachfolgend im April 2022 durch die europäische Kommission 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 [11,12]. Pembrolizumab kam 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 [13,14]. Die Kombination mit Pembrolizumab wurde erst nach Beginn (Mai 2020) der noch laufenden Studie KEYNOTE A18 zugelassen. Allerdings hat der pU keine Anpassungen im Studienprotokoll vorgenommen, die

die Möglichkeit eines Wechsels der Patientinnen im Vergleichsarm auf eine Kombinationsbehandlung mit Pembrolizumab vorgesehen hätten.

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 (siehe Abschnitt I 4.2 und Abschnitt I 5.1).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
KEYNOTE A18	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie KEYNOTE A18 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Mehrheit der Patientinnen der Teilpopulation im Stadium III bis IVA (FIGO 2014) habe eine Radiochemotherapie gemäß den Empfehlungen der nationalen S3-Leitlinie und dem überwiegenden Vorgehen im deutschen Versorgungsalltag erhalten [15-17]. Auch die weiteren demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientinnen seien mit der deutschen Zielpopulation vergleichbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik
 - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - erhoben mittels EORTC QLQ – Cervical Cancer 24 (CX24)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
 - erhoben mittels EORTC QLQ-CX24
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs; Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)
 - immunvermittelte schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b,c}	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte schwere UEs ^{c,d}	Weitere spezifische UEs ^e
KEYNOTE A18	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie
b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
d. Herangezogen wird die vom pU prädefinierte PT-Liste immunvermittelter unerwünschter Ereignisse, Version 23.1.
e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Anämie (PT, SUEs), Hypokaliämie (PT, schwere UEs).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-CX24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Endpunkten

Gesamtüberleben

Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach Therapieabbruch eingesetzten Folgetherapien beeinflusst. Damit ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist daher eine adäquate Folgebehandlung der Patientinnen nach Abbruch der Studienbehandlung notwendig.

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben, werden in der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE A18 Mängel bezüglich der eingesetzten Folgetherapien gesehen. Aufgrund der Größe des Effekts im Endpunkt Gesamtüberleben wird dieser dennoch als eingeschränkt

interpretierbar eingeschätzt, das Ausmaß des Zusatznutzens wird aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Radiochemotherapie einen kurativen Therapieansatz dar. Das Nichterreichen einer Remission oder das Wiederauftreten der Erkrankung nach erreichter Remission bedeutet, dass der kurative Therapieansatz in dieser Therapielinie gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein patientenrelevantes Ereignis dar, da darauf in der Regel ein Übergang in eine palliative Behandlungssituation folgt. Daher wird das Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der vorliegenden Bewertung als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

Eine zwingende Voraussetzung für die Operationalisierung dieses Endpunkts stellt die Feststellung der Tumorfreiheit der Patientinnen während oder nach erfolgter potenziell kurativer Therapie dar und zwar zu einem Zeitpunkt, an dem davon auszugehen ist, dass sich der Therapieerfolg eingestellt hat. Bei Nichterreichen einer Tumorfreiheit zu diesem Zeitpunkt sowie beim Auftreten von Rezidiven zu einem Zeitpunkt nach Feststellung der Tumorfreiheit ist demnach vom Scheitern des kurativen Therapieansatzes auszugehen.

Die vom pU vorgelegten Analysen sind nicht geeignet, um den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Der pU legt für diesen Endpunkt in Modul 4 A Analysen zum PFS vor. Das PFS war in der Studie KEYNOTE A18 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis als erstes auftritt. Dabei erfolgte die Auswertung der Krankheitsprogression durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt, basierend auf einem radiologischen Ereignis gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 oder einer optionalen Biopsie zur histopathologischen Bestätigung bei Verdacht auf eine Krankheitsprogression.

Die vom pU vorgelegten Analysen zum Endpunkt PFS bilden nur diejenigen Ereignisse ab, bei denen es im Laufe der Beobachtung zu einer Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien gekommen ist. Eine Aussage dazu, ob und wie viele der Patientinnen der Studienpopulation eine Tumorfreiheit erreichten, ist auf Basis der vom pU vorgelegten Analysen nicht möglich. Somit ist die vom pU vorgelegte Operationalisierung nicht geeignet, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden.

Darüber hinaus ist die Beobachtungsdauer in der Studie KEYNOTE A18 zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen 2. Datenschnitts zu kurz, um das Auftreten von Ereignissen zum Scheitern des kurativen Ansatzes bei allen Patientinnen abzudecken. So treten Rezidive in der Regel in den ersten 5 Jahren nach Radiochemotherapie auf, mehrheitlich

innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre nach erfolgter Primärtherapie [10,18-20]. Beim vorliegenden Datenschnitt lag die mediane Beobachtungsdauer bei etwas mehr als 2 Jahren (siehe Tabelle 10, bezogen auf das Gesamtüberleben) und ist zudem auch nur etwas länger als die mediane Behandlungsdauer bis zum Abschluss der Monotherapiephase mit Pembrolizumab.

Zusammenfassend wird der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der vorliegenden Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, EQ-5D VAS

Für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 und EQ-5D VAS, legt der pU Analysen für die mittlere Änderung zwischen Baseline und dem letzten Zeitpunkt vor, zu dem die Rücklaufquoten mindestens 60 % betragen (dieser Zeitpunkt war präspezifiziert und war zu Woche 60 erreicht). Die Berechnung erfolgte mittels Constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA). Diese Auswertungen werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Grundsätzlich sind für diese Endpunkte auch Responderanalysen möglich, die gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG [21] zu bevorzugen wären.

PGI-S und PGI-C

Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse der patientenberichteten 1-Item-Skalen Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Change (PGI-C) vor. Allerdings finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben zum Wortlaut der Items. Daher kann die Patientenrelevanz der mit dem PGI-S und PGI-C erhobenen Endpunkte nicht eingeschätzt werden. Die Ergebnisse des PGI-S und des PGI-C werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dessen ungeachtet zeigen die Ergebnisse weder für den PGI-S noch für den PGI-C statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Nebenwirkungen

Bei der Betrachtung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen ein Ereignis aufgetreten ist. Für diese Analysen ist das relative Risiko das adäquate Effektmaß. Bei Ereigniszeitanalysen mit dem Hazard Ratio als Effektmaß können sich dagegen Effekte auch aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses ergeben, und nicht auf Basis der Anteile. Es gibt jedoch Situationen mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen, in denen das relative Risiko nicht geeignet ist, und stattdessen Ereigniszeitanalysen vorgelegt werden sollen [21]. Der pU legt für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Analysen zum Anteil der Patientinnen mit Ereignis vor, bei denen das relative Risiko als Effektmaß angegeben wird. Da jedoch ein relevanter Unterschied zwischen den medianen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm besteht (siehe Tabelle 10), ist das relative Risiko nur eingeschränkt interpretierbar. Ereigniszeitanalysen mit

dem Hazard Ratio als Effektmaß wären daher gemäß Modulvorlage die geeignete Auswertung. Trotz der Unsicherheiten, die sich durch die Betrachtung des relativen Risikos ergeben, werden diese in der vorliegenden Situation einer Add-on-Therapie im Interventionsarm als hinreichend interpretierbar angesehen, um etwa signifikante Effekte bezüglich Nebenwirkungen zu detektieren, die gemäß Fachinformation für eine Pembrolizumab-Behandlung charakteristisch sind (siehe Tabelle 15). Daher werden die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung dennoch herangezogen.

Immunvermittelte UEs

Der pU legt in Modul 4 A Analysen zu immunvermittelten UEs von besonderem Interesse vor. Dabei werden die immunvermittelten UEs anhand einer prädefinierten, aber regelmäßig aktualisierten PT-Sammlung ermittelt. Diese Operationalisierung wird als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen. Der pU legt ausschließlich Auswertungen der Gesamtraten vor, eine Darstellung der Ergebnisse auf Ebene von PTs oder SOCs hingegen nicht.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte schwere UEs ^{c, d}	Weitere spezifische UEs ^e
KEYNOTE A18	N	H ^f	N	N	N	H ^g	H ^g	N ^h	H ^g	H ^g

a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie
b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
d. Herangezogen wird die vom pU prädefinierte PT-Liste immunvermittelter unerwünschter Ereignisse Version 23.1.
e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Anämie (PT, SUEs), Hypokaliämie (PT, schwere UEs).
f. aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz adäquater Folgetherapien
g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern
h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Fließtext unten).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-CX24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als hoch eingestuft. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial sind Unsicherheiten bei den verabreichten Folgetherapien (siehe Abschnitt I 3.2 und Abschnitt I 4.1).

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 und EQ-5D VAS, wird jeweils als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies ist auf unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern zurückzuführen. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung gekoppelt ist, und die Patientinnen im Interventionsarm im Median länger behandelt wurden als im Vergleichsarm (siehe Tabelle 8 und Tabelle 10).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Radiochemotherapie mit Placebo + Radiochemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird bei statistisch signifikanter Mittelwertdifferenz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen.

Kaplan-Meier-Kurven zur Ereigniszeitanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben sind in I Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und schweren immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Systemorganklasse (SOC), bevorzugtem Begriff (PT) oder gesammelt nach Kategorie liegt nicht vor.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie		Placebo + Radiochemotherapie		Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
KEYNOTE A18					
Mortalität					
Gesamtüberleben	296	43 (14,5) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	305	73 (23,9) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	HR: 0,57 [0,39; 0,83] ^c ; 0,004 ^{c, d}
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^e	295	295 (100,0)	304	302 (99,3)	–
SUEs ^e	295	100 (33,9)	304	99 (32,6)	1,04 [0,83; 1,31]; 0,776
schwere UEs ^{e, f}	295	232 (78,6)	304	213 (70,1)	1,12 [1,02; 1,23]; 0,017
Abbruch wegen UEs ^e	295	62 (21,0)	304	46 (15,1)	1,39 [0,98; 1,96]; 0,063
immunvermittelte schwere UEs ^{f, g}	295	12 (4,1)	304	4 (1,3)	3,09 [1,01; 9,48]; 0,037
Anämie (PT, SUEs)	295	13 (4,4)	304	3 (1,0)	4,47 [1,29; 15,51]; 0,010
Hypokaliämie (PT, schwere UEs ^f)	295	22 (7,5)	304	10 (3,3)	2,27 [1,09; 4,71]; 0,024
<p>a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie b. für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen: eigene Berechnung von RR, 95 %-KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]) c. Cox-Proportional-Hazards-Modell d. Wald-Test (zweiseitig) e. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“). f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 g. ermittelt anhand einer vom pU prädefinierten PT-Liste immunvermittelter unerwünschter Ereignisse, Version 23.1.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Pembrolizumab + Radiochemotherapie			Placebo + Radiochemotherapie			Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie
	Endpunktkategorie	Endpunkt		Endpunktkategorie	Endpunkt		
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf ^c MW [95 %-KI] ^d	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf ^c MW [95 %-KI] ^d	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
KEYNOTE A18							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ C30) ^e							
Fatigue	272	30,4 (24,8)	-7,9 [-11,0; -4,8]	283	30,1 (22,9)	-8,3 [-11,4; -5,2]	0,41 [-3,62; 4,45]; 0,841
Übelkeit und Erbrechen	272	8,6 (16,1)	-3,0 [-4,9; -1,1]	283	8,2 (17,6)	-3,7 [-5,7; -1,8]	0,77 [-1,44; 2,99]; 0,492
Schmerzen	272	35,9 (32,1)	-17,1 [-20,6; -13,5]	283	33,3 (28,5)	-14,9 [-18,6; -11,2]	-2,16 [-6,74; 2,41]; 0,353
Dyspnoe	272	10,0 (19,0)	-1,3 [-3,6; 1,1]	283	8,9 (18,0)	-1,6 [-4,0; 0,8]	0,33 [-2,56; 3,22]; 0,822
Schlaflosigkeit	272	30,8 (30,6)	-12,5 [-16,3; -8,8]	283	31,6 (30,0)	-12,1 [-15,9; -8,2]	-0,45 [-5,19; 4,28]; 0,851
Appetitverlust	272	19,3 (25,8)	-9,2 [-12,3; -6,1]	283	21,2 (28,3)	-11,9 [-15,0; -8,7]	2,62 [-0,99; 6,24]; 0,155
Verstopfung	272	23,4 (29,7)	-13,8 [-17,2; -10,4]	283	24,2 (29,6)	-11,1 [-14,5; -7,6]	-2,72 [-6,75; 1,32]; 0,186
Diarrhö	272	5,4 (15,9)	4,9 [2,2; 7,6]	283	6,4 (16,5)	1,1 [-1,7; 3,9]	3,83 [0,27; 7,38]; 0,035
							SMD: 0,22 [0,02; 0,42]
Symptomatik (EORTC QLQ CX24) ^e							
Symptom-erleben	272	20,6 (14,7)	-10,7 [-12,5; -9,0]	281	21,1 (15,7)	-10,8 [-12,5; -9,1]	0,06 [-2,04; 2,15]; 0,958
Lymphödem	272	4,0 (12,3)	1,7 [-0,8; 4,1]	281	6,7 (17,7)	1,6 [-0,9; 4,1]	0,06 [-3,16; 3,28]; 0,970
periphere Neuropathie	272	9,8 (18,1)	7,7 [4,2; 11,2]	281	10,9 (20,9)	4,7 [1,2; 8,3]	2,99 [-1,61; 7,58]; 0,203
menopausale Symptome	272	16,9 (24,8)	2,6 [-1,4; 6,6]	281	17,0 (24,8)	2,0 [-2,1; 6,0]	0,67 [-4,47; 5,81]; 0,798
sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit						keine verwertbaren Daten ^f	

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie			Placebo + Radiochemotherapie			Pembrolizumab + Radiochemothera- pie vs. Placebo + Radiochemo- therapie MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studien- verlauf ^c MW [95 %-KI] ^d	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studien- verlauf ^c MW [95 %-KI] ^d	
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^e	272	72,0 (21,3)	9,5 [7,1; 11,9]	281	70,2 (20,1)	7,8 [5,4; 10,2]	1,68 [-1,31; 4,67]; 0,270
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^e							
globaler Gesundheits- status	272	64,5 (23,7)	10,3 [7,4; 13,2]	283	64,1 (21,9)	9,3 [6,3; 12,2]	1,01 [-2,58; 4,60]; 0,581
körperliche Funktion	272	83,8 (18,2)	4,8 [2,5; 7,0]	283	83,4 (18,0)	5,2 [2,9; 7,4]	-0,42 [-3,25; 2,42]; 0,772
Rollenfunktion	272	78,7 (27,2)	5,2 [2,0; 8,5]	283	79,1 (26,0)	6,1 [2,8; 9,4]	-0,88 [-5,01; 3,25]; 0,675
emotionale Funktion	272	73,4 (21,9)	9,9 [7,1; 12,7]	283	72,8 (21,9)	5,4 [2,6; 8,3]	4,50 [0,78; 8,23]; 0,018 SMD: 0,24 [0,04; 0,43]
kognitive Funktion	272	84,4 (20,9)	-0,1 [-2,9; 2,6]	283	87,4 (18,7)	-2,0 [-4,7; 0,8]	1,83 [-1,71; 5,36]; 0,310
soziale Funktion	272	80,7 (23,7)	6,1 [3,1; 9,1]	283	78,0 (24,3)	5,8 [2,8; 8,8]	0,34 [-3,43; 4,10]; 0,861
EORTC QLQ-CX24 ^e							
sexuelle Aktivität				keine verwertbaren Daten ^h			
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechts- verkehr				keine verwertbaren Daten ^h			
sexueller Genuss				keine verwertbaren Daten ^f			
Körperbild				keine verwertbaren Daten ^h			

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie			Placebo + Radiochemotherapie			Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte	Änderung im	N ^b	Werte	Änderung im	
		Studien- beginn MW (SD)	Studien- verlauf ^c MW [95 %-KI] ^d		Studien- beginn MW (SD)	Studien- verlauf ^c MW [95 %-KI] ^d	
<p>a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn und im Studienverlauf können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. Betrachtet wird der Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 60.</p> <p>d. cLDA-Modell mit PRO-Wert als abhängige Variable und Behandlung-Visite-Interaktion als Kovariate</p> <p>e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>f. Laut pU gingen lediglich Werte von Patientinnen ein, die gemäß Funktionsskala sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-CX24 als sexuell aktiv dokumentiert wurden. Aufgrund der geringen Anzahl berücksichtigter Patientinnen sei es nicht möglich, Analysen mittels cLDA-Modell durchzuführen.</p> <p>g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>h. vorgelegte Analysen der Skala sexuelle Aktivität nicht plausibel: Der pU gibt in Modul 4 A an, dass nur wenige Patientinnen sexuell aktiv waren. Die vorgelegten Daten deuten jedoch auf eine hohe sexuelle Aktivität hin. Die Analysen der Skalen Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr sowie Körperbild werden ebenfalls als nicht plausibel eingeschätzt. Ungeachtet dessen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; EORTC QLQ-CX24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 und EQ-5D VAS) maximal Hinweise und für das Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf / für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 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 (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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird folgendes Subgruppenmerkmal betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

Das genannte Subgruppenmerkmal war in der Studie KEYNOTE A18 prädefiniert, allerdings nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Effekte.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [21].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Radiochemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Radiochemotherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,57 [0,39; 0,83]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^d
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	-7,9 vs. -8,3 MD: 0,41 [-3,62; 4,45]; p = 0,841	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	-3,0 vs. -3,7 MD: 0,77 [-1,44; 2,99]; p = 0,492	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	-17,1 vs. -14,9 MD: -2,16 [-6,74; 2,41]; p = 0,353	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	-1,3 vs. -1,6 MD: 0,33 [-2,56; 3,22]; p = 0,822	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	-12,5 vs. -12,1 MD: -0,45 [-5,19; 4,28]; p = 0,851	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	-9,2 vs. -11,9 MD: 2,62 [-0,99; 6,24]; p = 0,155	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	-13,8 vs. -11,1 MD: -2,72 [-6,75; 1,32]; p = 0,186	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	4,9 vs. 1,1 MD: 3,83 [0,27; 7,38]; p = 0,035 SMD: 0,22 [0,02; 0,42] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Radiochemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Radiochemotherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Symptomatik (EORTC QLQ-CX24)		
Symptomerleben	-10,7 vs. -10,8 MD: 0,06 [-2,04; 2,15]; p = 0,958	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Lymphödem	1,7 vs. 1,6 MD: 0,06 [-3,16; 3,28]; p = 0,970	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	7,7 vs. 4,7 MD: 2,99 [-1,61; 7,58]; p = 0,203	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
menopausale Symptome	2,6 vs. 2,0 MD: 0,67 [-4,47; 5,81]; p = 0,798	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	9,5 vs. 7,8 MD: 1,68 [-1,31; 4,67]; p = 0,270	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
globaler Gesundheitsstatus	10,3 vs. 9,3 MD: 1,01 [-2,58; 4,60]; p = 0,581	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	4,8 vs. 5,2 MD: -0,42 [-3,25; 2,42]; p = 0,772	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	5,2 vs. 6,1 MD: -0,88 [-5,01; 3,25]; p = 0,675	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	9,9 vs. 5,4 MD: 4,50 [0,78; 8,23]; p = 0,018 SMD: 0,24 [0,04; 0,43] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Radiochemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Radiochemotherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
kognitive Funktion	-0,1 vs. -2,0 MD: 1,83 [-1,71; 5,36]; p = 0,310	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	6,1 vs. 5,8 MD: 0,34 [-3,43; 4,10]; p = 0,861	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-CX24		
sexuelle Aktivität	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	33,9 % vs. 32,6 % RR: 1,04 [0,83; 1,31]; p = 0,776	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	78,6 % vs. 70,1 % RR: 1,12 [1,02; 1,23]; RR: 0,89 [0,81; 0,98] ^f ; p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	21,0 % vs. 15,1 % RR: 1,39 [0,98; 1,96]; p = 0,063	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	4,1 % vs. 1,3 % RR: 3,09 [1,01; 9,48]; RR: 0,32 [0,11; 0,99] ^f ; p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Radiochemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Radiochemotherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Anämie (SUEs)	4,4 % vs. 1,0 % RR: 4,47 [1,29; 15,51]; RR: 0,22 [0,06; 0,78] ^e ; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypokaliämie (schwere UEs)	7,5 % vs. 3,3 % RR: 2,27 [1,09; 4,71]; RR: 0,44 [0,21; 0,92] ^e ; p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u) d. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2 und Abschnitt I 4.2 e. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC QLQ-CX24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a im Vergleich zu Radiochemotherapie^a

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Anämie (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Hypokaliämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
a. perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie EORTC QLQ-CX24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer 24; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047); study MK-3475-A18; clinical study report [unveröffentlicht]. 2024.
3. Merck Sharp Dohme. A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer (KEYNOTE-A18 / ENGOT-cx11/GOG-3047) [online]. [Zugriff: 04.12.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003152-37.
4. Merck Sharp & Dohme. Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer [online]. 2024 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501972-25-00>.
5. Merck Sharp & Dohme. Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047) [online]. 2024 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221945>.
6. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2024; 403(10434): 1341-1350. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00317-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00317-9).
7. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2024; 404(10460): 1321-1332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01808-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01808-7).
8. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2024 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Teva. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 12.2018 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom [online]. 2022 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version_2/LL_Zervixkarzinom_Langversion_2.2.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Zervixkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-70_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS), Kombination mit oder ohne Bevacizumab) [online]. 2023 [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/857>.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Cervical Cancer V.1.2022; Interim on 10/08/21 [online]. 2021 [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManagerGuid?FileManagerGuidId=1717d504-a65f-4b73-b56d-3219bb2e3002>.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients; Cervical Cancer [online]. 2024 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cervical-patient-guideline.pdf>.
15. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 032/033OL. Stand: März [online]. 2022. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OLI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf.
16. Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren [online]. 2023 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://www.onkozert.de/2024/01/15/jahresberichte-der-zertifizierungssysteme-2023/>.
17. Marnitz S, Akuoma-Boateng D, Herter J. Radiochemotherapie oder operative Therapie bei Zervixkarzinom – was und zu welcher Zeit? Der Gynäkologe 2019; 52(8): 587-593. <https://doi.org/10.1007/s00129-019-4463-1>.
18. Elit L, Fyles AW, Devries MC et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. Gynecol Oncol 2009; 114(3): 528-535. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.06.001>.

19. Gennigens C, De Cuypere M, Hermesse J et al. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021; 21(6): 657-671.

<https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1879646>.

20. Pang SS, Murphy M, Markham MJ. Current Management of Locally Advanced and Metastatic Cervical Cancer in the United States. *JCO Oncol Pract* 2022; 18(6): 417-422.

<https://doi.org/10.1200/OP.21.00795>.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL:

https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

22. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Pembrolizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Cervix Cancer OR Cervical Cancer) [Condition/Disease] AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)[Intervention/treatment] \ Phase: 2, 3, 4

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475) AND (Cervix* OR Cervical*)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie 1
cervical[Contain all of these terms] AND (pembrolizumab, MK-3475, MK3475, SCH-900475, SCH900475)[Contain any of these terms]
Suchstrategie 2
cervix[Contain all of these terms] AND (pembrolizumab, MK-3475, MK3475, SCH-900475, SCH900475)[Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

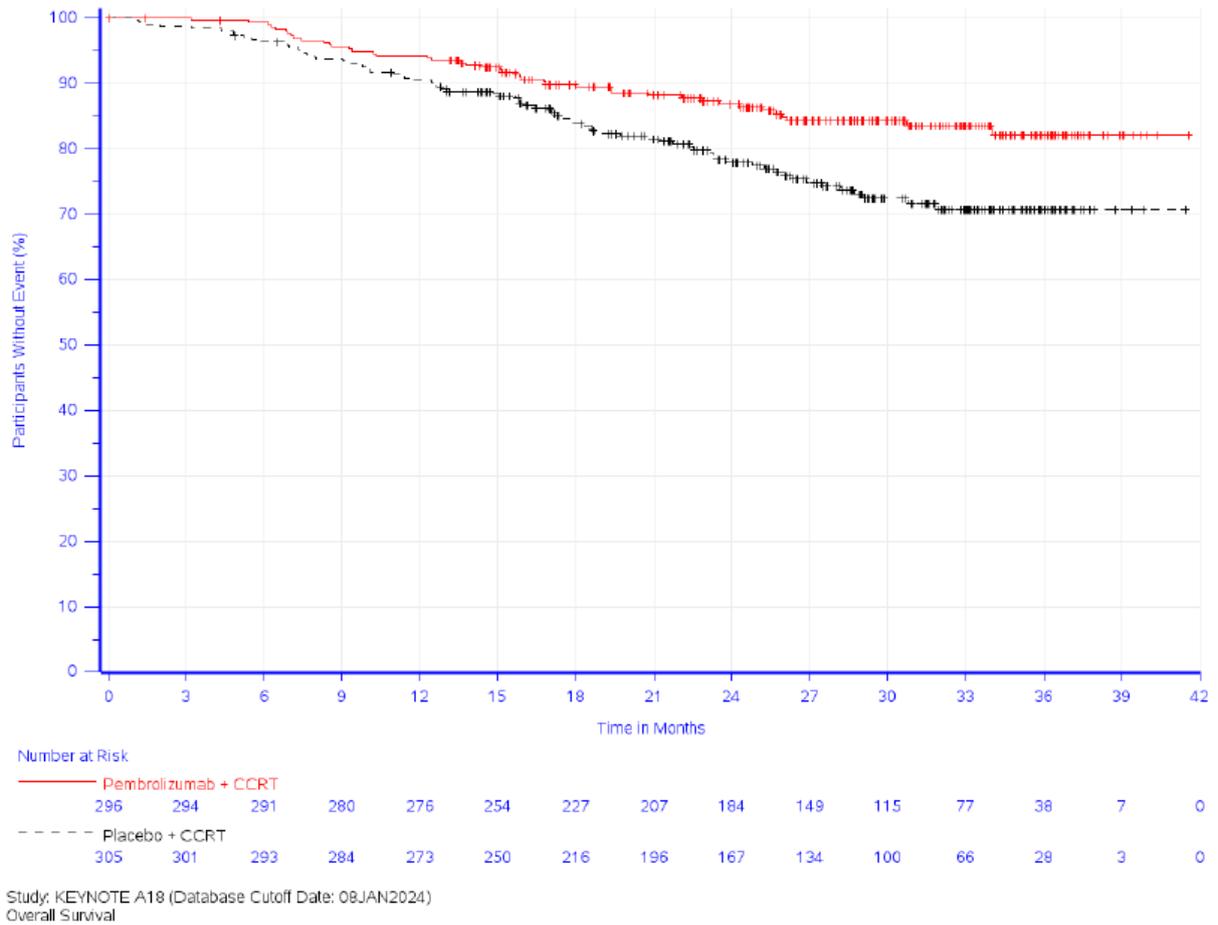


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der Teilpopulation (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) der Studie KEYNOTE A18

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 2 Patientinnen (unabhängig von der Studienarmzugehörigkeit) auftraten.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^b vs. Placebo + Radiochemotherapie^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Radiochemotherapie N = 295	Placebo + Radiochemotherapie N = 304
	SOC ^c PT ^c	
KEYNOTE A18		
Gesamtrate UEs	295 (100)	302 (99,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	235 (79,7)	231 (76,0)
Anämie	203 (68,8)	201 (66,1)
Leukopenie	52 (17,6)	42 (13,8)
Lymphopenie	28 (9,5)	30 (9,9)
Neutropenie	56 (19,0)	48 (15,8)
Thrombozytopenie	34 (11,5)	35 (11,5)
Herzerkrankungen	11 (3,7)	12 (3,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (6,4)	17 (5,6)
Tinnitus	13 (4,4)	15 (4,9)
Endokrine Erkrankungen	95 (32,2)	35 (11,5)
Hyperthyreose	37 (12,5)	10 (3,3)
Hypothyreose	67 (22,7)	25 (8,2)
Augenerkrankungen	10 (3,4)	16 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	250 (84,7)	264 (86,8)
Bauch aufgetrieben	12 (4,1)	6 (2,0)
Abdominalschmerz	37 (12,5)	43 (14,1)
Schmerzen Oberbauch	15 (5,1)	16 (5,3)
Verstopfung	58 (19,7)	60 (19,7)
Diarrhoe	149 (50,5)	154 (50,7)
Dyspepsie	11 (3,7)	13 (4,3)
Gastritis	8 (2,7)	10 (3,3)
Haemorrhoiden	8 (2,7)	13 (4,3)
Übelkeit	167 (56,6)	190 (62,5)
Proktalgie	7 (2,4)	11 (3,6)
Erbrechen	100 (33,9)	107 (35,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	135 (45,8)	139 (45,7)
Asthenie	29 (9,8)	31 (10,2)
Erschöpfung	54 (18,3)	58 (19,1)
Grippeähnliche Erkrankung	10 (3,4)	6 (2,0)
Unwohlsein	15 (5,1)	19 (6,3)
Peripheres Ödem	11 (3,7)	8 (2,6)
Fieber	40 (13,6)	45 (14,8)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^b vs. Placebo + Radiochemotherapie^b (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Radiochemotherapie N = 295	Placebo + Radiochemotherapie N = 304
	Leber- und Gallenerkrankungen	15 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	182 (61,7)	168 (55,3)
COVID-19	30 (10,2)	22 (7,2)
Zystitis	20 (6,8)	12 (3,9)
Herpes zoster	10 (3,4)	10 (3,3)
Harnwegsinfekt	87 (29,5)	95 (31,3)
Vaginalinfektion	10 (3,4)	9 (3,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	86 (29,2)	79 (26,0)
Strahlenzystitis	15 (5,1)	10 (3,3)
Gastroenteritis durch Bestrahlung	12 (4,1)	3 (1,0)
Strahlenbedingte Proktitis	18 (6,1)	18 (5,9)
Hautschaedigung durch Strahlen	27 (9,2)	24 (7,9)
Untersuchungen	224 (75,9)	231 (76,0)
Alaninaminotransferase erhoehrt	58 (19,7)	41 (13,5)
Aspartataminotransferase erhoehrt	56 (19,0)	40 (13,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoehrt	28 (9,5)	20 (6,6)
Kreatinin im Blut erhoehrt	42 (14,2)	40 (13,2)
Laktatdehydrogenase im Blut erhoehrt	14 (4,7)	7 (2,3)
Thyreotropin im Blut erhoehrt	11 (3,7)	16 (5,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	45 (15,3)	50 (16,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	105 (35,6)	100 (32,9)
Thrombozytenzahl vermindert	72 (24,4)	70 (23,0)
SARS-CoV-2-Test positiv	22 (7,5)	18 (5,9)
Okkultes Blut im Urin positiv	13 (4,4)	8 (2,6)
Gewicht erniedrigt	56 (19,0)	58 (19,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	112 (38,0)	127 (41,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	173 (58,6)	168 (55,3)
Appetit vermindert	54 (18,3)	51 (16,8)
Hyperglykaemie	30 (10,2)	27 (8,9)
Hyperkaliaemie	11 (3,7)	8 (2,6)
Hyperurikaemie	11 (3,7)	9 (3,0)
Hypalbuminaemie	23 (7,8)	27 (8,9)
Hypokalzaemie	21 (7,1)	18 (5,9)
Hypokaliämie	68 (23,1)	51 (16,8)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^b vs. Placebo + Radiochemotherapie^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Radiochemotherapie	Placebo + Radiochemotherapie
	N = 295	N = 304
Hypomagnesaemie	71 (24,1)	67 (22,0)
Hyponatriaemie	37 (12,5)	35 (11,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	81 (27,5)	85 (28,0)
Arthralgie	24 (8,1)	31 (10,2)
Rueckenschmerzen	31 (10,5)	32 (10,5)
Myalgie	11 (3,7)	11 (3,6)
Schmerz in einer Extremitaet	10 (3,4)	11 (3,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (3,7)	14 (4,6)
Erkrankungen des Nervensystems	77 (26,1)	76 (25,0)
Schwindel	13 (4,4)	16 (5,3)
Dysgeusie	12 (4,1)	15 (4,9)
Kopfschmerzen	24 (8,1)	30 (9,9)
Periphere Neuropathie	8 (2,7)	10 (3,3)
Psychiatrische Erkrankungen	41 (13,9)	42 (13,8)
Schlaflosigkeit	21 (7,1)	21 (6,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	106 (35,9)	101 (33,2)
Dysurie	35 (11,9)	37 (12,2)
Haematurie	20 (6,8)	19 (6,3)
Proteinurie	16 (5,4)	12 (3,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	79 (26,8)	93 (30,6)
Beckenschmerz	32 (10,8)	42 (13,8)
Vaginaler Ausfluss	10 (3,4)	18 (5,9)
Vaginale Blutung	23 (7,8)	21 (6,9)
Schmerzen im Vulvovaginalbereich	10 (3,4)	10 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	47 (15,9)	36 (11,8)
Husten	16 (5,4)	15 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	75 (25,4)	50 (16,4)
Trockene Haut	10 (3,4)	8 (2,6)
Juckreiz	17 (5,8)	13 (4,3)
Ausschlag	21 (7,1)	9 (3,0)
Gefäßerkrankungen	42 (14,2)	46 (15,1)
Hitzewallung	7 (2,4)	15 (4,9)
Hypertonie	23 (7,8)	13 (4,3)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^b vs. Placebo + Radiochemotherapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Radiochemotherapie N = 295	Placebo + Radiochemotherapie N = 304
SOC ^c PT ^c		
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^b vs. Placebo + Radiochemotherapie^b

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Radiochemotherapie N = 295	Placebo + Radiochemotherapie N = 304
SOC ^c PT ^c		
KEYNOTE A18		
Gesamtrate SUEs	100 (33,9)	99 (32,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (5,1)	7 (2,3)
Anämie	13 (4,4)	3 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (5,4)	20 (6,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (12,2)	40 (13,2)
Harnwegsinfekt	9 (3,1)	13 (4,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (4,1)	9 (3,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (3,4)	5 (1,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (1,7)	10 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (7,1)	16 (5,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^b vs. Placebo + Radiochemotherapie^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Radiochemotherapie N = 295	Placebo + Radiochemotherapie N = 304
KEYNOTE A18		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	232 (78,6)	213 (70,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	125 (42,4)	102 (33,6)
Anämie	86 (29,2)	65 (21,4)
Leukopenie	24 (8,1)	20 (6,6)
Lymphopenie	25 (8,5)	23 (7,6)
Neutropenie	26 (8,8)	23 (7,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (9,8)	34 (11,2)
Diarrhoe	13 (4,4)	13 (4,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (13,6)	44 (14,5)
Harnwegsinfekt	13 (4,4)	16 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (3,7)	9 (3,0)
Untersuchungen	111 (37,6)	119 (39,1)
Lymphozytenzahl erniedrigt	43 (14,6)	45 (14,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	50 (16,9)	48 (15,8)
Thrombozytenzahl vermindert	14 (4,7)	8 (2,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	68 (23,1)	74 (24,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	32 (10,8)	30 (9,9)
Hypokaliämie	22 (7,5)	10 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	24 (8,1)	23 (7,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (3,4)	11 (3,6)
Gefäßerkrankungen	11 (3,7)	8 (2,6)
Hypertonie	10 (3,4)	6 (2,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^b vs. Placebo + Radiochemotherapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Radiochemotherapie N = 295	Placebo + Radiochemotherapie N = 304
KEYNOTE A18		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^d	62 (21,0)	46 (15,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (5,1)	10 (3,3)
Anämie	7 (2,4)	3 (1,0)
Leukopenie	2 (0,7)	3 (1,0)
Neutropenie	2 (0,7)	3 (1,0)
Thrombozytopenie	3 (1,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (1,7)	6 (2,0)
Diarrhoe	3 (1,0)	1 (0,3)
Übelkeit	0 (0)	3 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,3)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,7)	0 (0)
Untersuchungen	18 (6,1)	22 (7,2)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,7)	1 (0,3)
Kreatinin im Blut erhöht	3 (1,0)	9 (3,0)
Renale Kreatininclearance vermindert	0 (0)	3 (1,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (0,3)	2 (0,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (1,7)	2 (0,7)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,3)	3 (1,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (1,4)	2 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	2 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,7)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1,0)	6 (2,0)
Akute Nierenverletzung	0 (0)	3 (1,0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,3)	1 (0,3)
Nephropathie toxisch	1 (0,3)	1 (0,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (1,0)	1 (0,3)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	1 (0,3)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,0)	0 (0)
Pneumonitis	2 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,7)	0 (0)

Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^b vs. Placebo + Radiochemotherapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Radiochemotherapie N = 295	Placebo + Radiochemotherapie N = 304
SOC ^c		
PT ^c		
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen (unabhängig von der Studienarmzugehörigkeit) aufgetreten sind b. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen d. Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente (Pembrolizumab / Placebo oder Cisplatin oder Strahlentherapie oder Brachytherapie).</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

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.

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.

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms: Patienten sollten gleichzeitig mit KEYTRUDA® und Radiochemotherapie behandelt werden, gefolgt von KEYTRUDA® als Monotherapie. KEYTRUDA® kann entweder mit Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von 24 Monaten gegeben werden.

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.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® 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.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. 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.

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

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.

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.

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 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 zu ermöglichen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.7
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.8
II 2.1 Behandlungsdauer	II.8
II 2.2 Verbrauch.....	II.9
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.10
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.10
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Literatur.....	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBRT	External Beam Radiotherapy (Perkutane Strahlentherapie)
FIGO	International Federation of Gynaecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Zervixkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [1]. Pembrolizumab ist demnach gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß International Federation of Gynaecology and Obstetrics [FIGO] 2014) bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, angezeigt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass der kurative Therapiestandard für Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) derzeit auf eine Radiochemotherapie abstellt. Das Scheitern einer Radiochemotherapie bedeute in den meisten Fällen den Übergang in die palliative Therapie. Daher bestehe in der Erstlinientherapie ein hoher therapeutischer Bedarf für alternative Behandlungsoptionen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	prognostizierte Inzidenz des Zervixkarzinoms im Jahr 2024	–	4642
2	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO-Stadium III bis IVA)	18,4	854
3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	87,7	749

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Zervixkarzinoms im Jahr 2024

Der pU entnimmt die rohen Inzidenzraten des Zervixkarzinoms (Diagnosecode C53, Bösartige Neubildung der Cervix uteri gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) für die Jahre 2013 bis 2022 einer Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) [2]. Mittels linearer Extrapolation schätzt er eine rohe Inzidenzrate von 10,8 Fällen je 100 000 Frauen für das Jahr 2024. Anschließend prognostiziert er unter Berücksichtigung der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L2-W2: Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [3] eine Anzahl von 4642 inzidenten Patientinnen mit Zervixkarzinom für das Jahr 2024.

Schritt 2: Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO-Stadium III bis IVA)

Aus dem Jahresbericht „Gynäkologische Krebszentren 2023“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) [4] entnimmt der pU den Anteil der Primärfälle mit Zervixkarzinom, die den FIGO-Stadien III bis IVA zugeordnet werden können. Im Kennzahlenjahr 2021 wurden an 177 gynäkologischen Krebszentren 517 von insgesamt 2809 Primärfällen mit Zervixkarzinom in den entsprechenden Stadien III bis IVA diagnostiziert. Den daraus abgeleiteten Anteil von 18,4 % wendet der pU auf die im vorangegangenen Schritt prognostizierte Inzidenz an. Daraus ergibt sich für das Jahr 2024 eine Anzahl von 854 Patientinnen im Anwendungsgebiet.

Schritt 3: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines zu erwartenden GKV-Anteils von 87,7 % unter den Betroffenen [5,6] ermittelt der pU eine Anzahl von 749 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Hinsichtlich der herangezogenen Quellen sind folgende Aspekte zu beachten:

Zu Schritt 1: Prognostizierte Inzidenz des Zervixkarzinoms im Jahr 2024

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU für die Prognoseberechnungen auch die Zahlen des ZfKD für das Jahr 2022 eingeschlossen hat. Diese sind – wie auf der Homepage des ZfKD [2] angemerkt – noch als vorläufig anzusehen und es ist mit einem nachträglichen Anstieg zu rechnen.

Zu Schritt 2: Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO-Stadium III bis IVA)

Dem aktuellen Jahresbericht „Gynäkologische Krebszentren 2024“ der DKG [7] lässt sich anhand des gleichen Vorgehens ein Anteilswert der Stadien III bis IVA von 21,2 % an allen neu diagnostizierten Zervixkarzinom-Patientinnen entnehmen. Dieser liegt geringfügig oberhalb des vom pU angesetzten Anteilswertes (18,4 %).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Für die Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms legt der pU das methodische Vorgehen aus Abschnitt II 1.3.1 (Schritt 1) zugrunde. Auf dieser Grundlage geht er bis zum Jahr 2029 von einer sinkenden Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz aus. Der pU prognostiziert für das Jahr 2029 eine Anzahl von 4446 inzidenten und 13 726 prävalenten Patientinnen (5-Jahres-Prävalenz).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Radiochemotherapie	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	749	Die Angabe des pU ist in der Größenordnung plausibel.
a. Angaben des pU FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie gefolgt von einer Brachytherapie) die folgende zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt:

- Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie

Der pU macht für das zu bewertende Therapieregime für die Radiochemotherapie – analog zur benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie – Angaben zur EBRT mit Cisplatin als Radiosensitizer gefolgt von einer Brachytherapie. Der pU liefert für das 1. Behandlungsjahr Kostenangaben für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das 2. Behandlungsjahr weist der pU im Rahmen der zu bewertenden Therapie Kosten für eine Pembrolizumab-Monotherapie aus. Der pU gibt an, dass die von ihm verwendeten Behandlungsprotokolle über die jeweiligen Fachinformationen von Pembrolizumab und Cisplatin abgebildet werden. Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Behandlungsprotokolle mit den Empfehlungen der Fachinformation abgeglichen. Ist den Fachinformationen für die jeweilige Therapie kein empfohlenes Behandlungsprotokoll zu entnehmen oder liegen Abweichungen von den Angaben des pU vor, so erfolgt ein zusätzlicher Abgleich mit Empfehlungen in Leitlinien. Für die Bestrahlungstherapie wurde dem pU zufolge die deutsche S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom (Stand: März 2022) [8] herangezogen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der in Abschnitt 3.2 aufgeführten Wirkstoffe und Bestrahlungstherapien decken sich weitgehend mit den Fachinformationen [1,9] und der Leitlinie [8].

Für Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie setzt der pU unter Verweis auf die Fachinformation [1] für Pembrolizumab eine Behandlungsdauer von 24 Monaten an. Dabei berücksichtigt er beide in der Fachinformation genannten Dosierungsschemata von 200 mg alle 3 Wochen und 400 mg alle 6 Wochen. Der pU berechnet bei einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen sowohl für das 1. als auch für das 2. Behandlungsjahr 17,4 Behandlungszyklen. Insgesamt ergeben sich so 34,8 Zyklen in 24 Monaten. Bei einer Dosierung von 400 mg alle 6 Wochen setzt der pU für beide Behandlungsjahre jeweils 8,7 Zyklen an. Daraus ergeben sich insgesamt 17,4 Zyklen innerhalb von 24 Monaten. Bei begrenzter

Behandlungsdauer sind jedoch nur die im Behandlungszeitraum abgeschlossenen Behandlungszyklen zu betrachten (34 bzw. 17 Zyklen innerhalb von 24 Monaten).

Für die Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit einer simultanen Strahlentherapie setzt der pU in seinen Berechnungen unter Verweis auf die Fachinformation von Cisplatin [9] eine Obergrenze von 6 Zyklen und unter Verweis auf die S3-Leitlinie [8] eine Untergrenze von 5 Zyklen an. Laut Fachinformation [9] erfolgt die Behandlung des Zervixkarzinoms mit Cisplatin in Kombination mit einer Strahlentherapie üblicherweise mit einer Dosis von 40 mg/m² Körperoberfläche (KOF) wöchentlich über eine Dauer von 6 Wochen. Gemäß Leitlinie [8] werden üblicherweise mindestens 5 Gaben Cisplatin von je 40 mg/m² KOF in 1-wöchigem Abstand gegeben. Gemäß Leitlinie [8] ist zudem ein alternatives Cisplatin-Behandlungsschema mit identischer Dosisdichte möglich. Dieses sieht eine Applikation von 20 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 bis 5 des 1. und des 5. Bestrahlungszyklus vor. Der sich hieraus ergebende Verbrauch liegt innerhalb der vom pU angesetzten Verbrauchsspanne.

Für die Behandlungsdauer der EBRT verweist der pU ebenfalls auf die S3-Leitlinie [8]. Diese sieht eine Fraktionierung in 5 Einzeldosen von 1,8 bzw. 2 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 45 bis 50,4 Gy bzw. 50 Gy vor. Der pU setzt in seiner Berechnung 5 Behandlungswochen mit jeweils 5 Bestrahlungen pro Woche und somit eine Anzahl von insgesamt 25 Behandlungstagen an. Gemäß der Leitlinie [8] ergibt sich darüber hinaus bei einer Fraktionierung von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy eine Obergrenze von insgesamt 28 Behandlungstagen. Auch in der Zulassungsstudie KEYNOTE A18, die der pU ebenfalls als Quelle anführt, war eine Obergrenze von 28 Behandlungstagen für die EBRT vorgesehen (siehe Modul 4).

Für die Behandlungsdauer der Brachytherapie setzt der pU unter Verweis auf die S3-Leitlinie [8] einen 1-wöchigen Zyklus mit 3 bis 5 Behandlungstagen an. Die Leitlinie empfiehlt die Fraktionierung einer Gesamtdosis von 40 bis 50 Gy in 3 bis 5 Einzelbestrahlungen und eine Gesamtbehandlungsdauer aus Tele- und Brachytherapie von maximal 45 bis 50 Kalendertagen [8]. Die Angaben des pU zur Brachytherapie sind auf Basis der Leitlinie nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch je Anwendung von Pembrolizumab entsprechen der Fachinformation [1]. Für Pembrolizumab ist eine Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen oder von 400 mg alle 6 Wochen möglich [1]. Der pU berechnet den Gesamtverbrauch pro Jahr anhand der oben genannten Zyklenzahl und rundet zudem für das 2. Behandlungsjahr auf ganze Packungen auf. Da jedoch nur abgeschlossene Zyklen zu betrachten sind (siehe Abschnitt II 2.1), entsteht ein abweichender (geringerer) Gesamtverbrauch (34 anstatt wie vom pU veranschlagt 35 Packungen) über 24 Monate.

Die Angaben des pU zur Dosierung von Cisplatin entspricht der Fachinformation [9]. Der Verbrauch von Cisplatin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnung der KOF die DuBois-Formel und eine durchschnittliche Körpergröße einer Frau von 165,8 cm und ein durchschnittliches Körpergewicht einer Frau von 69,2 kg entsprechend der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [10] zugrunde. Dies entspricht gemäß DuBois-Formel einer KOF von 1,77 m².

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab und Cisplatin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2024 wieder.

Für die EBRT geht der pU von einem überwiegend ambulanten Setting und der Bestrahlung von 1 Zielvolumen aus. Für die EBRT gibt der pU 1-mal pro Behandlungsfall die Ziffern 25211, 25215, 25342, 25343, 34460 und 37302 gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) an (Stand: 3. Quartal 2024). Zudem setzt der pU die EBM-Ziffer 25321 je Bestrahlungssitzung an [11]. Mit Ausnahme des Ansetzens der Ziffer 37302, deren obligater Leistungsinhalt die Koordination einer palliativmedizinischen Versorgung vorschreibt, ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

Für die Brachytherapie wählt der pU die EBM-Ziffern 25332 und 25333 je Behandlungstag. Dabei definiert er das Ansetzen der Ziffer 25332 als Kosten-Untergrenze und die Kombination der Ziffern 25332 und 25333 als Obergrenze. Gemäß der S3-Leitlinie sollte die Brachytherapie bevorzugt als „Image-guided adaptive brachytherapy“ durchgeführt werden und sowohl vor Einleitung der Radiochemotherapie und mindestens zum Beginn des Afterloadings jeweils ein MRT durchgeführt werden. Demnach ist davon auszugehen, dass die EBM-Ziffer 34460 auch für die Brachytherapie anzusetzen ist und mehrfach abgerechnet wird. Zudem können für die Brachytherapie weitere EBM-Ziffern angesetzt werden, wie beispielsweise die Kostenpauschale bei Verwendung von Ir-192 (EBM Ziffer 40580).

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Pembrolizumab setzt der pU einen Zuschlag von 100 € je Zubereitung für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [12,13]. Zudem setzt er die EBM-Ziffer 02100 für Infusionen mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten an. Dies ist nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei ausschließlicher Betrachtung abgeschlossener Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) geringere Kosten über 24 Monate entstehen.

Die weiteren durch den pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Cisplatin für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung, die Infusion

und die Hydratation unterscheiden sich nicht regelhaft zwischen der zu bewertenden Kombinationstherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und EBRT, gefolgt von einer Brachytherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 97 354,70 € bis 103 781,50 €. Für die nachfolgende Pembrolizumab-Monotherapie im 2. Behandlungsjahr ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 91 509,10 € bis 92 448,70 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Kosten für Arzneimittel und Bestrahlung, Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Kosten des 1. Jahres sind für Pembrolizumab, Cisplatin und die EBRT für das vom pU veranschlagte Behandlungsschema – trotz der Berücksichtigung der EBM-Ziffer 37302, die ausschließlich im palliativen Setting zu veranschlagen ist – in der Größenordnung plausibel. Wie in Abschnitt II 2.1 beschrieben, können sich bei einer längeren Behandlungsdauer der EBRT für die Obergrenze höhere Kosten für das 1. Jahr ergeben. Die Kosten für die Brachytherapie sind unterschätzt, da weitere EBM-Ziffern veranschlagt werden können. Die Jahrestherapiekosten für das 2. Jahr (Pembrolizumab als Monotherapie) sind überschätzt, da der pU für seine Berechnung nicht die Anzahl vollständig abgeschlossener Zyklen für 24 Monate zugrunde legt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können zudem je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Die Bewertung der EBRT mit Cisplatin als Radiosensitizer und Brachytherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der Bewertung im Rahmen der zu bewertenden Therapie.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Therapiekosten ^a in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahrestherapiekosten in € ^b	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Pembrolizumab +	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	1. Jahr: 90 051,96	1. und 2. Jahr: 69,60–139,20	1. und 2. Jahr: 870,00–1740,00	1. Jahr ^c : 97 354,70–103 781,50	Die Kosten des 1. Jahres sind für Pembrolizumab, Cisplatin und die EBRT für das vom pU veranschlagte Behandlungsschema in der Größenordnung plausibel. Bei einer längeren Behandlungsdauer der EBRT können sich für die Obergrenze höhere Kosten ergeben. Die Kosten für die Brachytherapie sind unterschätzt, da weitere EBM-Ziffern veranschlagt werden können. Die Jahrestherapiekosten für das 2. Jahr (Pembrolizumab als Monotherapie) sind überschätzt, da der pU für seine Berechnung nicht die Anzahl vollständig abgeschlossener Zyklen für 24 Monate zugrunde legt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können zudem je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
EBRT +		2. Jahr: 90 569,50				
Cisplatin +		357,45–428,94	165,27–242,60	500,00–600,00		
Brachytherapie		1523,37–6761,75	0	0		

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Therapiekosten ^a in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahrestherapiekosten in € ^b	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
EBRT + Cisplatin + Brachytherapie	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben	3817,05	0	0	6363,14– 11 850,34	Die Jahrestherapiekosten sind für Cisplatin und die EBRT für das vom pU veranschlagte Behandlungsschema in der Größenordnung plausibel. Bei einer längeren Behandlungsdauer der EBRT können sich für die Obergrenze höhere Kosten ergeben. Die Kosten für die Brachytherapie sind unterschätzt, da weitere EBM-Ziffern veranschlagt werden können.
		357,45–428,94	165,27–242,60	500,00–600,00		
		1523,37–6761,75	0	0		
<p>a. Arzneimittelkosten bzw. Kosten für Strahlentherapie b. Angaben des pU c. Pembrolizumab + EBRT + Cisplatin + Brachytherapie d. Pembrolizumab Monotherapie</p> <p>EBRT: perkutane Strahlentherapie; FIGO: International Federation of Gynaecology and Obstetrics; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu Versorgungsanteilen für den deutschen Versorgungskontext. Er erläutert, dass ein Teil der Patientinnen aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und unerwünschten Ereignissen oder Patientenpräferenzen nicht mit Pembrolizumab behandelt werden kann. Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich sei derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten vorlägen.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober. 2024.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage – aktuelle Krebsstatistiken für Deutschland [online]. 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html>.
4. Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren [online]. 2023 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://www.onkozert.de/2024/01/15/jahresberichte-der-zertifizierungssysteme-2023/>.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Altersgruppen. Stand: Juni [online]. 2023 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
7. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie. Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren; Auditjahr 2023 / Kennzahlenjahr 2022; Kennzahlenauswertung 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 09.01.2025]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/Brustkrebszentren/qualitaetsindikatoren_brustkrebs_2024-A1_240821.pdf&cid=122119.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 032/033OL. Stand: März. 2022. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OLI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf.

9. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2023.

10. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2021. Datenstand: 27. März [online]. 2023 [Zugriff: 26.01.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.

11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 2024 [Zugriff: 09.01.2025]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2024.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 14.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.

13. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 14.01.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.