

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom,  
PD-L1-Expression  $\geq 1$  (CPS), Kombination mit Chemotherapie  
mit oder ohne Bevacizumab)

Vom 2. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Januar 2023 (BAnz AT 01.03.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „...ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahre angezeigt“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

## **Pembrolizumab**

Beschluss vom: 2. Februar 2023

In Kraft getreten am: 2. Februar 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2022):**

Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) bei Erwachsenen angezeigt.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Februar 2023):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; Erstlinie

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- a1) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

- a2) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit anderen Chemotherapien als Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 1 exprimieren; Erstlinie
  - a1) Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Vorteil im Gesundheitszustand; Nachteile in den Symptomskalen Dyspnoe und periphere Neuropathien; insgesamt kein überwiegender Vorteil oder Nachteil.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in dem Endpunkt Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

**KEYNOTE 826:**

Vergleich: Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab vs. Placebo + Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab

Studiendesign: doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, laufend

Datenschnitt: 1. Datenschnitt vom 03.05.2021

Relevante Teilpopulation: Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-70) und dem Addendum (A12-135), sofern nicht anders indiziert.

### Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ration [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	273	n. e. [19,8; n. b.] 118 (43,2)	275	16,3 [14,5; 19,4] 154 (56,0)	0,64 [0,50; 0,81] < 0,001

### Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ration [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c</sup></b>					
	273	12,8 [10,4; 20,6] 139 (50,9)	275	8,3 [7,7; 9,2] 178 (64,7)	0,60 [0,48; 0,75] < 0,001 AD = + 4,5 Monate
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung<sup>d</sup></b>					
Erschöpfung	246	1,4 [1,4; 2,1] 199 (80,9)	253	2,0 [1,4; 2,2] 189 (74,7)	1,12 [0,92; 1,37] 0,257
Übelkeit und Erbrechen	246	2,9 [2,4; 3,7] 170 (69,1)	253	2,7 [2,1; 3,9] 171 (67,6)	0,99 [0,80; 1,22] 0,912
Schmerzen	246	4,5 [3,4; 5,8] 155 (63,0)	253	3,4 [2,3; 4,7] 164 (64,8)	0,94 [0,76; 1,18] 0,607

(Fortsetzung)

Dyspnoe	246	3,6 [2,8; 4,6] 164 (66,7)	253	6,2 [3,6; 8,3] 140 (55,3)	1,30 [1,03; 1,63] 0,025 AD = - 2,6 Monate
Schlaflosigkeit	246	5,5 [3,7; 7,6] 141 (57,3)	253	6,3 [4,9; 8,7] 137 (54,2)	1,08 [0,85; 1,36] 0,544
Appetitverlust	246	5,5 [4,2; 8,3] 144 (58,5)	253	5,9 [4,5; 7,6] 139 (54,9)	0,99 [0,78; 1,25] 0,925
Verstopfung	246	4,1 [2,2; 6,9] 142 (57,7)	253	4,7 [3,0; 7,0] 148 (58,5)	0,99 [0,78; 1,25] 0,924
Diarrhö	246	4,2 [2,9; 7,0] 146 (59,3)	253	6,5 [4,9; 9,9] 131 (51,8)	1,21 [0,95; 1,54] 0,116
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-CX24) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung<sup>d</sup></b>					
Symptomerleben	244	n. e. 81 (33,2)	251	n. e. [12,6; n. b.] 88 (35,1)	0,80 [0,59; 1,09] 0,152
Lymphödem	244	9,7 [6,3; 17,4] 123 (50,4)	251	11,1 [6,2; n. b.] 112 (44,6)	1,06 [0,82; 1,37] 0,654
periphere Neuropathie	244	1,4 [1,0; 1,6] 207 (84,8)	251	1,7 [1,4; 2,1] 197 (78,5)	1,22 [1,00; 1,49] 0,049 AD = - 0,3 Monate
menopausale Symptome	244	5,5 [3,0; 9,1] 134 (54,9)	251	6,9 [5,0; 12,1] 126 (50,2)	1,14 [0,89; 1,46] 0,285
sexuelle/vaginale Funktionsfähigkeit	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>d</sup></b>					
	248	14,7 [8,0; n. b.] 116 (46,8)	254	7,3 [5,0; 13,1] 133 (52,4)	0,76 [0,59; 0,98] 0,034 AD = + 7,4 Monate

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ration [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung<sup>f</sup></b>					
globaler Gesundheits- status	246	4,1 [3,1; 6,3] 156 (63,4)	253	3,5 [2,8; 4,6] 172 (68,0)	0,85 [0,68; 1,06] 0,149
körperliche Funktion	246	3,4 [2,8; 4,1] 171 (69,5)	253	3,5 [3,0; 4,8] 166 (65,6)	1,09 [0,88; 1,36] 0,414
Rollenfunktion	246	2,1 [1,5; 2,9] 189 (76,8)	253	2,8 [2,1; 3,3] 188 (74,3)	1,00 [0,81; 1,23] 0,983
emotionale Funktion	246	6,9 [5,4; 12,9] 130 (52,8)	253	7,0 [5,7; 13,9] 128 (50,6)	1,02 [0,80; 1,31] 0,860
kognitive Funktion	246	2,8 [2,1; 3,8] 180 (73,2)	253	3,5 [2,8; 4,4] 166 (65,6)	1,10 [0,89; 1,36] 0,394
soziale Funktion	246	2,8 [2,1; 4,1] 173 (70,3)	253	3,5 [2,7; 4,2] 163 (64,4)	1,12 [0,90; 1,39] 0,322
<b>EORTC QLQ-CX24 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung<sup>f</sup></b>					
sexuelle Aktivität	236	n. e. 41 (17,4)	248	n. e. 33 (13,3)	1,16 [0,73; 1,85] 0,520
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechts- verkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben	234	n. e. 73 (31,2)	244	n. e. [16,3; n. b.] 65 (26,6)	1,02 [0,73; 1,43] 0,918
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				
Körperbild	244	3,0 [2,0; 4,2] 157 (64,3)	251	2,2 [1,5; 3,3] 169 (67,3)	0,91 [0,73; 1,13] 0,394

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ration [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)<sup>g</sup></b>					
	272	0,6 [0,4; 0,6] 270 (99,3)	275	0,4 [0,4; 0,6] 273 (99,3)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>g</sup></b>					
	272	68,6 [31,3; n. b.] 137 (50,4)	275	n. e. [57,4; n. b.] 117 (42,5)	1,20 [0,94; 1,54] 0,148
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>g</sup></b>					
	272	9,1 [7,1; 11,4] 222 (81,6)	275	11,9 [9,1; 13,4] 206 (74,9)	1,19 [0,99; 1,44] 0,067
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>g, h</sup></b>					
	272	n. e. [66,1; n. b.] 106 (39,0)	275	n. e. 69 (25,1)	1,54 [1,14; 2,09] 0,005
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
immun- vermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	keine Daten <sup>i</sup>				
immun- vermittelte SUEs <sup>g</sup>	272	n. e. 23 (8,5)	275	n. e. 10 (3,6)	2,21 [1,05; 4,65] 0,036
immun- vermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>g</sup>	272	n. e. 38 (14,0)	275	n. e. 14 (5,1)	2,61 [1,41; 4,82] 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes (SOC, schwere	272	n. e. 17 (6,3)	275	n. e. 1 (0,4)	17,46 [2,32; 131,17] 0,005

<p>UEs, CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>g, j</sup></p>				
<p>a KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, für Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stratifiziert nach Metastasierung, PD-L1-Status und Entscheidung zum Bevacizumab-Einsatz durch die Prüffärztin und den Prüfarzt</p> <p>b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>c Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4A) vom 18. Juli 2022</p> <p>d Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e &gt; 50 % fehlende Werte zu Studienbeginn</p> <p>f Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>g ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden, definiert als die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“</p> <p>h Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>i Angaben zu immunvermittelten UEs liegen nur für die Gesamtpopulation (N = 307 vs. N = 309) vor: Interventionsarm n = 126 (41,0 %) vs. Komparatorarm n = 82 (26,5 %)</p> <p>j Darunter umfasst sind in der Gesamtpopulation (N = 307 vs. N = 309) u. a. folgende PTs: Ausschlag makulo-papulös (Interventionsarm n = 6 vs. Komparatorarm n = 0), Ausschlag (n = 3 vs. n = 1) und Pruritus (n = 2 vs. n = 0).</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-CX24 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>				

- a2) Pembrolizumab in Kombination mit anderen Chemotherapien als Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## **2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; Erstlinie

ca. 1 060 – 1 230 Patientinnen

- b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

ca. 255 – 295 Patientinnen

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Januar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; Erstlinie
- a1) Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit	
Cisplatin + Paclitaxel $\pm$ Bevacizumab	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Cisplatin	1 247,23 €
Paclitaxel	15 562,91 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel gesamt	110 332,36 €
Bevacizumab	67 616,40 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab gesamt	177 948,76 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	538,85 € - 629,23 €
Carboplatin + Paclitaxel $\pm$ Bevacizumab	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Carboplatin	5 516,67 €
Paclitaxel	15 562,91 €
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gesamt	114 601,80 €
Bevacizumab	67 616,40 €
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab gesamt	182 218,20 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>2</sup>	

<sup>2</sup> Es werden nur für die Wirkstoffkombinationen Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab, Cisplatin + Topotecan, Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab sowie Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab Kosten dargestellt. Neben diesen stellen auch die

- Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	
Cisplatin	1 247,23 €
Paclitaxel	15 562,91 €
Bevacizumab	67 616,40 €
Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab gesamt	84 426,54 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	538,85 € - 629,23 €
- Cisplatin + Topotecan	
Cisplatin	1 247,23 €
Topotecan	7 939,10 €
Cisplatin + Topotecan gesamt	9 186,33 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	324,87 € - 415,25 €
- Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	
Carboplatin	5 516,67 €
Paclitaxel	15 562,91 €
Bevacizumab	67 616,40 €
Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab gesamt	88 695,98 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	213,98 €
- Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab	
Paclitaxel	15 562,91 €
Topotecan	7 939,10 €
Bevacizumab	67 616,40 €
gesamt	91 118,41 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	213,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023)

Wirkstoffkombinationen Cisplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Topotecan und Paclitaxel + Topotecan geeignete Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Wirkstoffkombinationen sind in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittelkombination keine Kosten dargestellt werden.

## Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 - 17,4	870,00 € - 1 740,00 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	17,4	1 740,00 €

	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Topotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	17,4	5 220,00 €

a2) Pembrolizumab in Kombination mit anderen Chemotherapien als Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit	
einer anderen als der in der Zulassungsstudie genannten Chemotherapie ± Bevacizumab	
Pembrolizumab	93 522,22 €
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar
Bevacizumab	67 616,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>2</sup>	
- Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	
Cisplatin	1 247,23 €
Paclitaxel	15 562,91 €
Bevacizumab	67 616,40 €
Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab gesamt	84 426,54 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	538,85 € - 629,23 €
- Cisplatin + Topotecan	
Cisplatin	1 247,23 €
Topotecan	7 939,10 €
Cisplatin + Topotecan gesamt	9 186,33 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	324,87 € - 415,25 €
- Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	
Carboplatin	5 516,67 €
Paclitaxel	15 562,91 €
Bevacizumab	67 616,40 €

Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab gesamt	88 695,98 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,98 €
<b>- Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab</b>	
Paclitaxel	15 562,91 €
Topotecan	7 939,10 €
Bevacizumab	67 616,40 €
gesamt	91 118,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 - 17,4	870,00 € - 1 740,00 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Andere Chemotherapie	nicht bestimmbar				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	17,4	1 740,00 €

	parenteralen Zubereitung				
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Topotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	17,4	5 220,00 €

b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS  $\geq$  1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit	
Cisplatin + Paclitaxel $\pm$ Bevacizumab	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Cisplatin	1 247,23 €
Paclitaxel	15 562,91 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel gesamt	110 332,36 €
Bevacizumab	67 616,40 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab gesamt	177 948,76 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	538,85 € - 629,23 €
Carboplatin + Paclitaxel $\pm$ Bevacizumab	
Pembrolizumab	93 522,22 €
Carboplatin	5 516,67 €
Paclitaxel	15 562,91 €
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gesamt	114 601,80 €
Bevacizumab	67 616,40 €
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab gesamt	182 218,20 €
Zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	213,98 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>3</sup>	keine Angabe

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2023)

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 - 17,4	870,00 € - 1 740,00 €
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740,00 €

<sup>3</sup> Für die vorliegende Nutzenbewertung stellen im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan, Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) einen geeigneten Komparator dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet (als Monotherapie) nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.

## **5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können**

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

### a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS $\geq$ 1 exprimieren; Erstlinie

#### a1) Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab:

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

#### a2) Pembrolizumab in Kombination mit anderen Chemotherapien als Cisplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab oder Carboplatin und Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab:

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

### b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS $\geq$ 1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

## **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Februar 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken