

Zusammenfassende Dokumentation

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

Pembrolizumab

(Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom (Stadium III bis
IVA), Erstlinie, Kombination mit Radiochemotherapie)

Vom 15. Mai 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
B.	Bewertungsverfahren.....	39
1.	Bewertungsgrundlagen	39
2.	Bewertungsentscheidung	39
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
2.2	Nutzenbewertung	39
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungsverfahren.....	40
1.	Unterlagen des Stellungsverfahren.....	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	48
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	48
5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	83
5.3	Stellungnahme der DGGG, DGHO und NOGGO	87
D.	Anlagen	101
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	101
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	117

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Oktober 2024 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. November 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Keytruda 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“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Keytruda 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.05.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Pembrolizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Bleomycin und Cisplatin zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Zervixkarzinoms grundsätzlich sowohl eine Operation als auch eine Radiotherapie in Betracht.

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt keine Stellungnahme der Fachgesellschaften vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Es liegen Empfehlungen aus Leitlinien, Cochrane Reviews und systematische Reviews vor. Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dennoch als limitiert einzuordnen.

Entsprechend der vorliegenden Leitlinien kann festgestellt werden, dass die Behandlung des Zervixkarzinoms stadienabhängig erfolgt. Laut der vorliegenden Evidenz werden unter einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom Patientinnen mit einem Stadium IIB bis IVa Zervixkarzinom verstanden.

Für das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie geht aus den internationalen Leitlinien eine deutliche und einhellige Empfehlung für eine cisplatinhaltige Radiochemotherapie hervor. Im Anschluss soll eine Brachytherapie durchgeführt werden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird folglich eine Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Studie KEYNOTE A18

Die Studie KEYNOTE A18 ist eine laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte (RCT) Phase III Studie in der Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie verglichen wird. Als eine

Radiochemotherapie wird eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie durchgeführt.

Die Studie wird seit Mai 2020 in 154 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.

Es wurden erwachsene Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-Zervixkarzinom, definiert als Stadium IB2 bis IIB (nodal-positiv) oder Stadium III bis IVA (nodal-positiv oder nodal-negativ) gemäß FIGO 2014) eingeschlossen. Die Patientinnen durften keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

Die 1060 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach den Merkmalen geplante 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 stratifiziert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist entsprechend der Zulassung 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.

Es wurden Daten der primären Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben sowie zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie KEYNOTE A18 wurden Datenschnitte am 09.01.2023 und am 08.01.2024 erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 08.01.2024 herangezogen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Ereigniszeitanalysen für die unerwünschten Ereignisse nachgereicht, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie Keynote A18 war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

Die Daten zum vorliegenden Datenschnitt basieren auf einer medianen Beobachtungsdauer von etwas mehr als 2 Jahren (ca. 27 bzw. 25 Monate in den beiden Studienarmen). Vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes und eines für gewöhnlich prolongierten Krankheitsverlaufes im Falle des rezidivierenden bzw. fortschreitenden Zervixkarzinoms ist der Beobachtungszeitraum von etwas mehr als 2 Jahren als kurz anzusehen. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Ereigniszahlen in beiden Studienarmen werden die Daten zum Gesamtüberleben in ihrer Aussagekraft als limitiert erachtet, wobei der statistisch signifikante Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie nicht infrage steht.

Ferner äußern sich die klinischen Fachgesellschaften im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens dahingehend, dass die Auswertung der Überlebenszeit noch unreif sei. Und auch die europäische Zulassungsbehörde führt im EPAR aus, dass die Überlebensdaten im Kontext eines kurativen Settings als nicht ausreichend ausgereift angesehen wurden.

Darüber hinaus ist anhand der Angaben für die relevante Teilpopulation zu den eingesetzten Folgetherapien auffällig, dass im Vergleichsarm in Bezug auf den aktuellen deutschen

Versorgungskontext verhältnismäßig wenige Patientinnen eine systemische Folgetherapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab im Vergleich zu den anderen eingesetzten systemischen Folgetherapien erhalten haben und demzufolge der Anteil dieser Folgetherapie gering war. Diesbezüglich wird für Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren die Pembrolizumab-Chemotherapie als eine der bevorzugten Optionen empfohlen.

Somit lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht sicher quantifizieren.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (Scheitern des kurativen Therapieansatzes)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Radiochemotherapie einen kurativen Therapieansatz dar. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht Analysen zum Endpunkt „progressionsfreien Überleben (PFS)“ heran, um ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden.

Das PFS stellt den primären Endpunkt der Studie Keynote A18 dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten RECIST 1.1-definierten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache.

Eine zwingende Voraussetzung für die Operationalisierung eines Endpunktes, der für eine Beurteilung des Scheiterns des vorliegenden kurativen Therapieansatzes im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden kann, stellt die Feststellung der Tumorfreiheit der Patientinnen während oder nach erfolgter potenziell kurativer Therapie dar. Bei Nichterreichen einer Tumorfreiheit sowie beim Auftreten von Rezidiven ist von einem Scheitern des kurativen Therapieansatzes auszugehen.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen zum PFS kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob und wie viele der Patientinnen eine Tumorfreiheit erreichten. Diese Analysen bzw. der Endpunkt PFS in der vorliegenden Operationalisierung ist daher nicht geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Der Endpunkt PFS wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Ergebnisse werden im Beschluss nur ergänzend dargestellt.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie Keynote A18 mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und dem Zusatzmodul EORTC QLQ-CX24 erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die weiteren Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie Symptomerleben, Lymphödem, periphere Neuropathie und menopausale Symptome, erhoben mittels EORTC QLQ-CX24, liegen keine Unterschiede vor. Für das Symptom sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit sind keine geeigneten Daten vorhanden.

PGI-S

Die Ergebnisse des PGI-S werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da in den Studienunterlagen keine Angaben zum Wortlaut der Items zu finden sind und demzufolge die Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes nicht eingeschätzt werden kann.

Gesundheitszustand

EQ-5D, Visuelle Analogskala

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGI-C

Die Ergebnisse des PGI-C werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da in den Studienunterlagen keine Angaben zum Wortlaut der Items zu finden sind und demzufolge die Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes nicht eingeschätzt werden kann.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie Keynote A18 mittels der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Für den Endpunkt emotionale Funktion zeigt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen sexuelle Aktivität, Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Genuss und Körperbild, erhoben mittels EORTC QLQ-CX24, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie feststellen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie Keynote A18 traten bei nahezu allen Patientinnen im Kontroll- und Interventions-Arm ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3),

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Anämie (SUEs) und Hypokaliämie (schwere UEs)

Für die Endpunkte Anämie und Hypokaliämie liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie vor.

Bezüglich der Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie Keynote A18 vor. In dieser doppelblinden RCT wurde Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Radiochemotherapie verglichen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes zum vorliegenden Datenschnitt und unter Berücksichtigung der Ereigniszahlen in beiden Studienarmen werden die Daten zum Gesamtüberleben in ihrer Aussagekraft als limitiert angesehen. Daher lässt sich der statistisch signifikante Vorteil, der nicht infrage steht, in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens nicht sicher quantifizieren. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Radiochemotherapie einen kurativen Therapieansatz dar. Ein Endpunkt, der ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden kann und damit auch für eine weitergehende Interpretation der Daten zum Gesamtüberleben herangezogen werden könnte, liegt nicht vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -CX24) und der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erhoben. Insgesamt ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -CX24) lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie feststellen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE statistisch signifikante Nachteile. In der Kategorie Nebenwirkungen wird weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil vor, dessen Ausmaß sich nicht sicher quantifizieren lässt. Hinsichtlich der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile vor.

Somit wird vom G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Radiochemotherapie festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie Keynote A18 bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität wird jeweils als niedrig eingestuft.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft ein Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: 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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die RCT Keynote A18 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie mit Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie verglichen wurde.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil vor. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes zum vorliegenden Datenschnitt und unter Berücksichtigung der Ereigniszahlen in beiden Studienarmen werden die Daten zum Gesamtüberleben in ihrer Aussagekraft als limitiert angesehen. Daher lässt sich der statistisch signifikante Vorteil, der nicht infrage steht, in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens nicht sicher quantifizieren. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Radiochemotherapie einen kurativen Therapieansatz dar. Ein Endpunkt, der ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden kann und damit auch für eine weitergehende Interpretation der Daten zum Gesamtüberleben herangezogen werden könnte, liegt nicht vor.

In der Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -CX24) und der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erhoben. Insgesamt ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -CX24) liegt weder ein Vor- noch ein Nachteil vor.

Hinsichtlich der Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine Unterschiede. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Nachteile. In der Kategorie Nebenwirkungen werden insgesamt weder Vor- noch Nachteile festgestellt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein Vorteil vor, dessen Ausmaß sich nicht sicher quantifizieren lässt. Hinsichtlich der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile vor.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der Radiochemotherapie festgestellt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind rechnerisch nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Hinsichtlich der herangezogenen Quellen ist zu berücksichtigen, dass die Prognoseberechnungen des ZfKD für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen sind und mit einem nachträglichen Anstieg zu rechnen ist.

2.3 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: 21. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da das Zervixkarzinom ausschließlich bei Frauen vorkommt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 69,2 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Perkutane Strahlentherapie

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Für die perkutane Strahlentherapie stellt die S3-Leitlinie³ auf eine Gesamtdosis von 45 bis 50,4 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy beziehungsweise 2 Gy ab. Daraus ergeben sich 25 bis 28 Behandlungstage.

Brachytherapie

Für die Brachytherapie stellt die S3-Leitlinie³ auf eine Gesamtdosis von 40 bis 50 Gy in 3 bis 5 Einzelbestrahlungen ab.

Die Gesamtbehandlungsdauer aus Tele- und Brachytherapie liegt bei maximal 45 bis 50 Kalendertagen.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cisplatin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	5 – 6	1	5 – 6
Perkutane Strahlentherapie	5 x alle 7-Tage	1	25 – 28	25 – 28
Brachytherapie	3 – 5 Fraktionen/ Behandlung	1	3 – 5	3 – 5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie				
Cisplatin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	6	1	6
Perkutane Strahlentherapie	5 x alle 7-Tage	1	25 – 28	25 – 28
Brachytherapie	3 – 5 Fraktionen/ Behandlung	1	3 – 5	3 – 5

³ S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Langversion 2.2, März 2022 AWMF-Registernummer: 032/033OL

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Cisplatin	40 mg/m ² KOF = 70,8 mg	70,8 mg	1 x 100 mg	5 – 6	6 x 100 mg
perkutane Strahlentherapie	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy – 2,0 Gy	25 – 28	45 Gy – 50,4 Gy
Brachytherapie	Applikation der Gesamtdosis von 40 bis 50 Gy in 3 bis 5 Fraktionen			3 – 5	40 Gy – 50 Gy
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie					
Cisplatin	40 mg/m ² KOF = 70,8 mg	70,8 mg	1 x 100 mg	6	6 x 100 mg
perkutane Strahlentherapie	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy – 2,0 Gy	1,8 Gy – 2,0 Gy	25 – 28	45 Gy – 50,4 Gy
Brachytherapie	Applikation der Gesamtdosis von 40 bis 50 Gy in 3 bis 5 Fraktionen			3 – 5	40 Gy – 50 Gy

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Strahlentherapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin/ Jahr
Perkutane Strahlentherapie				
Perkutane Strahlentherapie	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP: 25321)	25 - 28	118,98 €	2 974,50 € – 3 331,44 €
Bestrahlungsplanung MRT	MRT-gesteuerte Untersuchung von Organabschnitten für die Bestrahlungsplanung bei Tele- oder Brachytherapie (GOP: 34460)	1	83,90 €	83,90 €
Bestrahlungsplanung III	Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3-D-Planung (GOP: 25342)	1	587,94 €	587,94 €
Zuschlag Hochpräzisionsbestrahlungsplanung	Zuschlag Hochpräzisionsbestrahlungsplanung (IMRT und/oder fraktionierte Stereotaxie) (GOP: 25343)	1	154,30 €	154,30 €

Brachytherapie				
Brachytherapie	Intrakavitäre vaginale Brachytherapie (GOP: 25332)	3 – 5	527,34 €	1 582,02 € – 2 636,70 €
Brachytherapie	Interstitielle Brachytherapie im Afterloading-Verfahren 25333 ⁴	3 – 5	877,08 €	2 631,24 € – 4 385,40 €
Bestrahlungs-planung MRT	MRT-gesteuerte Untersuchung von Organabschnitten für die Bestrahlungsplanung bei Tele- oder Brachytherapie (GOP: 34460)	1	83,90 €	83,90 €
Sachkosten-pauschale	Kostenpauschale für die Sachkosten im Zusammenhang mit der Durchführung der Leistung entsprechend der Gebührenordnungspositionen 25331, 25332 oder 25333 bei Verwendung von Ir-192 (GOP: 40580)	1	320,00 €	320,00 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	1,77 €	153,37 €	2 587,93 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen

⁴ Die Jahrestherapiekosten im Beschluss ergeben sich unter Berücksichtigung der intrakavitären Brachytherapie als alleinige Therapie und der Kombination aus intrakavitärer und interstitieller Brachytherapie.

Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation

dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination

angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. November 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 14. November 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. März 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 24. März 2025 statt.

Mit Schreiben vom 25. März 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. April 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. März 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. April 2025 29. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Mai 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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 (Stadium III bis IVA), Erstlinie, Kombination mit Radiochemotherapie)

Vom 15. Mai 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 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 20. März 2025 (BAnz AT 16.06.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 3. April 2025 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 15. Mai 2025

In Kraft getreten am: 15. Mai 2025

BAnz AT 02.07.2025 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Oktober 2024):

Keytruda 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Mai 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie gegenüber einer Radiochemotherapie:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; im Detail Nachteile bei spezifischen UE.
Erläuterungen:		

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-110) und dem Addendum (A25-43), sofern nicht anders indiziert.

↑: 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 Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE A18: Pembrolizumab + Radiochemotherapie versus Placebo + Radiochemotherapie

Relevante Teilpopulation: Patientinnen im Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie		Placebo + Radiochemotherapie		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
	296	n. e. 43 (14,5)	305	n. e. 73 (23,9)	0,57 [0,39; 0,83] ^b ; 0,004 ^c

Morbidität

Progressionsfreies Überleben^d (ergänzend dargestellt)					
	296	n. e. 79 (26,7)	305	n. e. 125 (41,0)	0,57 [0,43; 0,76]; < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie			Placebo + Radiochemotherapie			Intervention versus Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW [95 %-KI]	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik							
EORTC QLQ-C30 ^f							

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
Schlaflosig- keit	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
Appetit- verlust	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
Verstop- fung	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]

EORTC QLQ-CX24 ^f							
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
Lymph- ödem	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 Neuro- pathie	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
Meno- pausale 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 Funktions- fähigkeit	keine verwertbaren Daten						
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^g	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

<i>EORTC QLQ-C30^g</i>							
globaler Gesund- heitsstatus	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
Rollen- funktion	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 ^g	
sexuelle Aktivität	keine verwertbaren Daten ^h
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr	keine verwertbaren Daten ^h
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten
Körperbild	keine verwertbaren Daten ^h

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie		Placebo + Radiochemotherapie		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^{b,c}
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)ⁱ					
	295	0,6 [0,4; 0,7] 295 (100,0)	304	0,6 [0,4; 0,6] 302 (99,3)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)ⁱ					
	295	n. e. 100 (33,9)	304	n. e. 99 (32,6)	1,03 [0,78; 1,37]; 0,813
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)ⁱ					
	295	5,3 [4,6; 6,0] 232 (78,6)	304	5,6 [4,9; 6,1] 213 (70,1)	1,15 [0,95; 1,38]; 0,153
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	295	n. e. 62 (21,0)	304	n. e. 46 (15,1)	1,39 [0,98; 1,96]; 0,063
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte schwere UEs ^j	295	n. e. 12 (4,1)	304	n. e. 4 (1,3)	2,96 [0,95; 9,18]; 0,061
Anämie (PT, SUEs)	295	n. e. 13 (4,4)	304	n. e. 3 (1,0)	4,40 [1,25; 15,46]; 0,021
Hypokaliämie (PT, schwere UEs ^j)	295	n. e. 22 (7,5)	304	n. e. 10 (3,3)	2,28 [1,08; 4,81]; 0,031

- a für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen: Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)
- b Cox-Proportional-Hazards-Modell
- c Wald-Test (zweiseitig)
- d Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU)
- e Anzahl der Patientinnen, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn und im Studienverlauf können auf anderen Patientenzahlen basieren
- f niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100)
- 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)
- 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.
- i Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“)
- j operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); 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; MD = Mittelwertsdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; PT = bevorzugter Begriff; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala;

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

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

circa 750 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: 21. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)	
Pembrolizumab	90 059,96 €
Cisplatin	358,60 € – 430,32 €
perkutane Strahlentherapie	3 800,64 € – 4 157,58 €
Brachytherapie ⁶	1 985,92 € – 7 426,00 €
Gesamt	96 205,12 € – 102 073,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie	
Cisplatin	430,32 €
perkutane Strahlentherapie	3 800,64 € – 4 157,58 €
Brachytherapie ⁶	1 985,92 € – 7 426,00 €
Gesamt	6 216,88 € – 12 013,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. April 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

⁶ Die untere Spanne ergibt sich unter Berücksichtigung der intrakavitären Brachytherapie als alleinige Therapie. Die obere Spanne ergibt sich aus der Kombination der intrakavitären und der interstitiellen Brachytherapie.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin / Jahr	Kosten/ Patientin / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4 (21 -täglich) oder 8,7 (42-täglich)	1 740 € (21 -täglich) oder 870 € (42-täglich)
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	5,0 – 6,0	500 € – 600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6,0	600 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Mai 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 (Stadium III bis IVA), Erstlinie,
Kombination mit Radiochemotherapie)**

Vom 15. Mai 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. März 2025 (BAZ AT 16.06.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 3. April 2025 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Oktober 2024):

Keytruda 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Mai 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie gegenüber einer Radiochemotherapie:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-110) und dem Addendum (A25-43), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; im Detail Nachteile bei 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

Ø: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE A18: Pembrolizumab + Radiochemotherapie versus Placebo + Radiochemotherapie

Relevante Teilpopulation: Patientinnen im Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie		Placebo + Radiochemotherapie		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamtüberleben	296	n. e. 43 (14,5)	305	n. e. 73 (23,9)	0,57 [0,39; 0,83] ^b ; 0,004 ^c

Morbidität

Progressionsfreies Überleben ^d (ergänzend dargestellt)					
	296	n. e. 79 (26,7)	305	n. e. 125 (41,0)	0,57 [0,43; 0,76]; < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie			Placebo + Radiochemotherapie			Intervention versus Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW [95 %-KI]	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert

Symptomatik

EORTC QLQ-C30^f

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]
EORTC QLQ-CX24 ^f							
Symptomerleben	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						
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^g	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 ^g							
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 ^g							
sexuelle Aktivität	keine verwertbaren Daten ^h						
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr	keine verwertbaren Daten ^h						
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten						
Körperbild	keine verwertbaren Daten ^h						
Nebenwirkungen							
Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie		Placebo + Radiochemotherapie		Intervention versus Kontrolle		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^{b, c}		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) ⁱ							
	295	0,6 [0,4; 0,7] 295 (100,0)	304	0,6 [0,4; 0,6] 302 (99,3)	–		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ⁱ							
	295	n. e. 100 (33,9)	304	n. e. 99 (32,6)	1,03 [0,78; 1,37]; 0,813		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ⁱ							
	295	5,3 [4,6; 6,0] 232 (78,6)	304	5,6 [4,9; 6,1] 213 (70,1)	1,15 [0,95; 1,38]; 0,153		
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ⁱ							
	295	n. e. 62 (21,0)	304	n. e. 46 (15,1)	1,39 [0,98; 1,96]; 0,063		
Spezifische unerwünschte Ereignisse							
immunvermittelte schwere UEs ^j	295	n. e. 12 (4,1)	304	n. e. 4 (1,3)	2,96 [0,95; 9,18]; 0,061		
Anämie (PT, SUEs)	295	n. e. 13 (4,4)	304	n. e. 3 (1,0)	4,40 [1,25; 15,46]; 0,021		
Hypokaliämie (PT, schwere UEs) ^j	295	n. e. 22 (7,5)	304	n. e. 10 (3,3)	2,28 [1,08; 4,81]; 0,031		

a für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen: Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)

b Cox-Proportional-Hazards-Modell

c Wald-Test (zweiseitig)

d Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU)

e Anzahl der Patientinnen, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn und im Studienverlauf können auf anderen Patientenzahlen basieren

f niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100)

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)



- 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.
- i Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“)
- j operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); 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; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; PT = bevorzugter Begriff; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

circa 750 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: 21. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)	
Pembrolizumab	90 059,96 €
Cisplatin	358,60 € – 430,32 €
perkutane Strahlentherapie	3 800,64 € – 4 157,58 €
Brachytherapie ²	1 985,92 € – 7 426,00 €
Gesamt	96 205,12 € – 102 073,86 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Cisplatin	430,32 €
perkutane Strahlentherapie	3 800,64 € – 4 157,58 €
Brachytherapie ²	1 985,92 € – 7 426,00 €
Gesamt	6 216,88 € – 12 013,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Die untere Spanne ergibt sich unter Berücksichtigung der intrakavitären Brachytherapie als alleinige Therapie. Die obere Spanne ergibt sich aus der Kombination der intrakavitären und der interstitiellen Brachytherapie.



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
-----------------------------	------------------	--------------------	-------------------	-------------------------------	-------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie)

Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4 (21-tägig) oder 8,7 (42-tägig)	1 740 € (21-tägig) oder 870 € (42-tägig)
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	5,0 – 6,0	500 € – 600 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6,0	600 €
-----------	---	-------	---	-----	-------

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

- kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Mai 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. November 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA), Erstlinie, Kombination mit Radiochemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Zervixkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.02.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 10.03.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-11-15-D-1123)

Modul 1

(PDF 505,64 kB)

Modul 2

(PDF 545,68 kB)

Modul 3

(PDF 1,16 MB)

Modul 4

(PDF 7,88 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 3,44 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,14 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA), Erstlinie, 1. Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda))

KEYTRUDA 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie (EBRT) gefolgt von Brachytherapie):

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

Stand der Information: November 2024

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.02.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.012,89 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 250,31 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 10.03.2025
 - Mündliche Anhörung: 24.03.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.03.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **10.03.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2024-11-15-D-1123*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 24.03.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.03.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2024 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2024 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. Februar 2025 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	07.03.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	10.03.2025
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	11.03.2025

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Matheiwetz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Steinmetz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Schubert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Frénoy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGGG, DGHO, NOGGO						
Hr. PD Dr. Grabowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Fr. Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	10.03.2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / KEYTRUDA®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Studie KN A18 zeigte sich beim Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,39; 0,83]; p = 0,004). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 43%. Bezogen auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik zur Einstufung des Zusatznutzens ist das Ausmaß dieses Effektes als erheblich einzustufen. Die Patientenrelevanz dieses Überlebensvorteils durch die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Radiochemotherapie ist offensichtlich: dieser kurative Behandlungsansatz bietet den Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Chance, ein Rezidiv ihrer Tumorerkrankung zu vermeiden und damit den Übergang in eine rein palliative Behandlungssituation abzuwenden. Die Daten zum Gesamtüberleben werden dabei mit konsistenten und gleichgerichteten Effekten beim Progressionsfreien Überleben und bei der Zeit bis zur palliativen Folgetherapie flankiert und bestätigt. Es zeigt sich das konsistente Bild einer Therapie, die früh und entscheidend in das Krankheitsgeschehen des Zervixkarzinoms eingreifen kann und damit dazu beiträgt, die Heilung vieler Patient:innen zu erreichen und die Sterblichkeit an der Tumorerkrankung erheblich zu senken.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.9 bzw. I.27f	Folgetherapien <u>Das IQWiG merkt an:</u> In der Studie KEYNOTE A18 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich [Hervorhebung durch MSD]. 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.	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie Keynote A18 vor. In dieser doppelblinden RCT wurde Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Radiochemotherapie verglichen. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes zum vorliegenden Datenschnitt und unter Berücksichtigung der Ereigniszahlen in beiden Studienarmen werden die Daten zum Gesamtüberleben in ihrer Aussagekraft als limitiert angesehen. Daher lässt sich der statistisch signifikante Vorteil, der nicht infrage steht, in Bezug auf das Ausmaß des

	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.	Zusatznutzens nicht sicher quantifizieren. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Radiochemotherapie einen kurativen Therapieansatz dar. Ein Endpunkt, der ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden kann und damit auch für eine weitergehende Interpretation der Daten zum Gesamtüberleben herangezogen werden könnte, liegt nicht vor. In der Endpunktkategorie Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -CX24) und der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) erhoben. Insgesamt ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -CX24) lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie feststellen. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE statistisch signifikante Nachteile. In der Kategorie Nebenwirkungen wird weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt. In der Gesamtbetrachtung liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil vor, dessen Ausmaß sich nicht sicher quantifizieren lässt. Hinsichtlich der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile vor. Somit wird vom G-BA für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, ein nicht
--	--	---

	<u>Anmerkung:</u> Das Vorgehen des IQWiG, eine Unsicherheit aufgrund der beobachteten Folgetherapien zu postulieren, die sich sowohl auf die Aussagesicherheit als auch auf das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben niederschlägt, ist nicht nachvollziehbar. Das IQWiG merkt korrekt an: „In der Studie KEYNOTE A18 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich“ (S. I.27). Die Entscheidung für oder gegen eine Folgebehandlung sowie das damit verbundene Therapieschema erfolgte in der Studie KN-A18 allein entsprechend des therapeutischen Ermessens der Studienärzt:innen unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus sowie der körperlichen Verfassung der Patient:innen. Die beobachteten Folgetherapien spiegeln damit die therapeutische Realität wider. Ferner kann eine Behandlung mit einer noch nicht zugelassenen Therapie regelhaft noch nicht erfolgen. Nach Zulassung der KN-826 konnte in der Studie KN-A18 Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab als Folgetherapie eingesetzt werden. Der Beginn der Studie KN-A18 erfolgte am 12.05.2020. Die EMA-Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Erstlinienbehandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom mit PD-L1- exprimierenden	quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Radiochemotherapie festgestellt.
--	--	--

Tumoren (CPS ≥ 1) erfolgte am 25.04.2022 und somit im späteren Verlauf der KN-A18.

Hinzu kommt, dass die angesprochenen Folgetherapien in beiden Armen gleich verteilt sind (siehe Tabelle 1). **Ein Ungleichgewicht zugunsten einer der beiden Studienarme kann ausgeschlossen werden.**

Tabelle 1: Übersicht der ersten palliativen systemischen Therapien in der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III-IVA der Studie KEYNOTE A18

Studie: KEYNOTE A18 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
Therapiekategorie ^c Therapiebegriff ^d	Pembrolizumab + RCHT ^b	Placebo + RCHT ^b
Patient:innen, die als erstes eine systemische palliative Therapie erhalten haben	47 ^e	79 ^e
Mehrere	40 (85,1)	71 (89,9)
Paclitaxel	39 (83,0)	67 (84,8)
Bevacizumab	15 (31,9)	23 (29,1)
PD-1/PDL-1 Inhibitoren	5 (10,6)	7 (8,9)
Pembrolizumab	4 (8,5)	7 (8,9)
Platinverbindungen	41 (87,2)	66 (83,5)
Carboplatin	31 (66,0)	52 (65,8)
Cisplatin	10 (21,3)	14 (17,7)
Taxane	3 (6,4)	7 (8,9)
nab-Paclitaxel	2 (4,3)	7 (8,9)
Topoisomerase Typ I (TOP1) Inhibitoren	1 (2,1)	2 (2,5)
Topotecan	1 (2,1)	2 (2,5)

a: Datenschnitt: 08. Januar 2024

b: Radiochemotherapie (RCHT) als simultane Behandlung mit Cisplatin und Radiotherapie (EBRT gefolgt von Brachytherapie)

c: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Kriterium ≥ 2 Patient:innen in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet

d: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der entsprechenden Therapie aufgeführt.

e: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat; Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA;

Patient:innen, die als erstes eine systemische palliative Therapie erhalten haben

EBRT: External Beam Radiotherapie; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; RCHT: Radiochemotherapie

Das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,39; 0,83]; $p = 0,004$) ist hoch signifikant zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich früh, deutlich und nachhaltig (siehe Abbildung 1). Trotz gemäß Zulassung kleinerer Teilpopulation der FIGO 2014 Stadien III-IVA, worauf die Studie nicht gepowert war, wurde ein nach den methodischen Maßstäben des IQWiG erheblicher Überlebensvorteil für die Patient:innen erreicht.

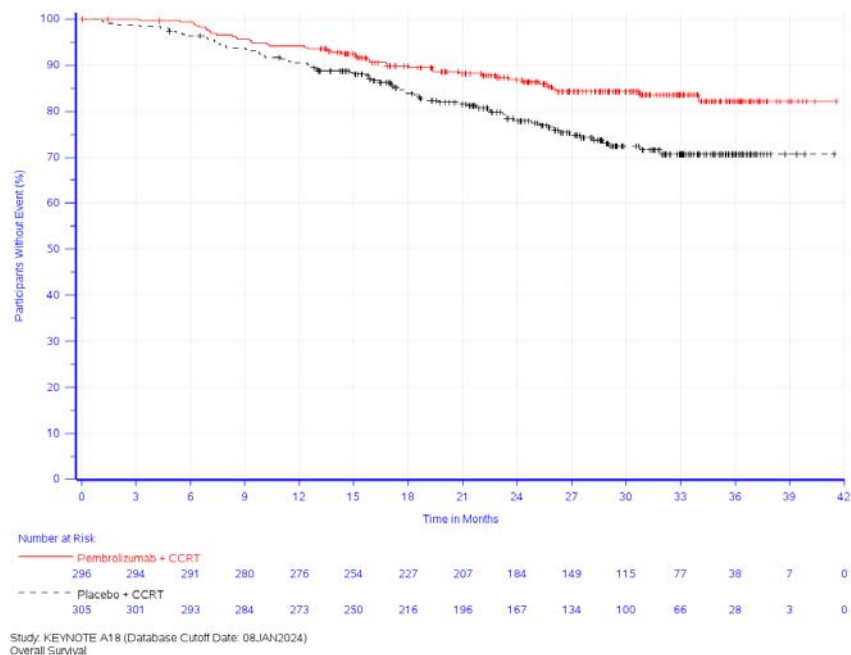
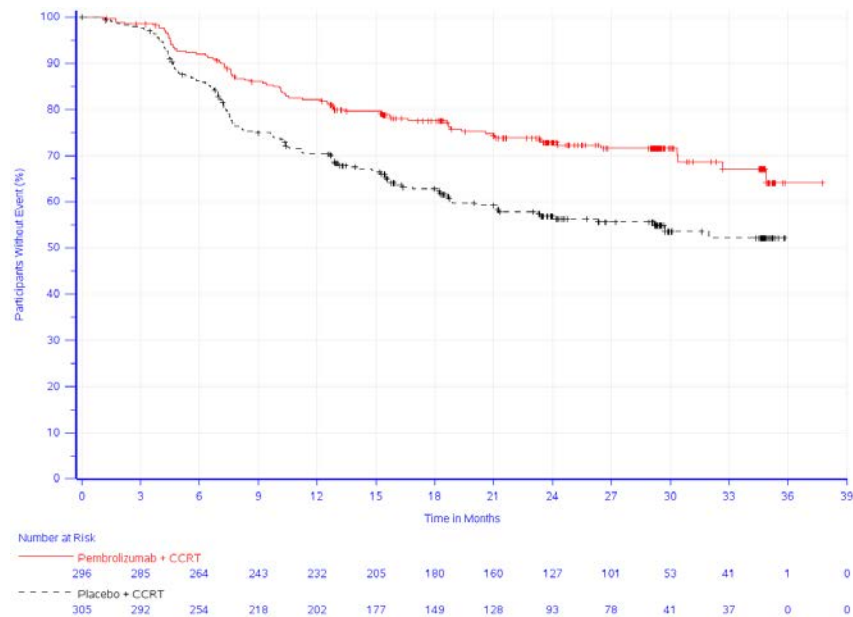


Abbildung 1: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

	Dieser Vorteil für die Patient:innen wird durch konsistente, gleichgerichtete Effekte bei den Endpunkten Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes operationalisiert als das progressionsfreie Überleben PFS (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,43; 0,76]; $p < 0,001$) und Zeit bis zur palliativen Folgetherapie oder Tod (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,41; 0,74]; $p < 0,001$) bestätigt (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3). Auch die Tatsache, dass nach ärztlichem Ermessen nur 16% der Patient:innen im Interventionsarm eine systemische und somit palliative Folgetherapie erhielten, während dies bei 26% der Patient:innen im Kontrollarm der Fall war, ist in der Gesamtschau als erheblicher patientenrelevanter Vorteil zu betrachten, den es zu berücksichtigen gilt. Im lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom ist mit der Radiochemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab die Kuration das angestrebte Therapieziel. Sollte diese scheitern führt das fortgeschrittene Zervixkarzinom bei diesen Patient:innen unweigerlich zum Tod. Beim Einsatz jeglicher weitergehenden Therapien kann zwar eine Lebensverlängerung erreicht werden, der Tod an sich kann jedoch nicht verhindert werden.	
--	--	--



Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08.JAN2024)
Progression-Free Survival (Primary Censoring Rule) Based on Investigator Assessment

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Scheitern des potenziell kurativen Therapieansatzes (Progressionsfreies Überleben, PFS) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

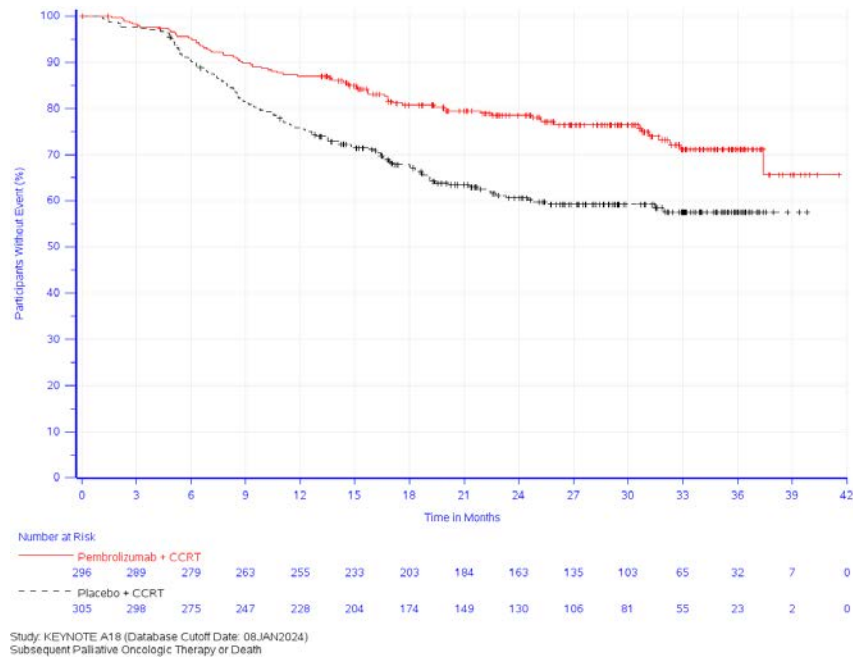


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur palliativen Therapie oder Tod der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Es ergibt sich in der Gesamtschau dieser Endpunkte das konsistente Bild eines erheblichen Vorteils der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie gegenüber der Radiochemotherapie allein. Die Patienten erhalten die Chance, dass ihnen ein Rezidiv erspart bleibt und eine Kuration möglich ist. Dieser Effekt unterliegt keiner Verzerrung und ist sowohl im Hinblick auf die Aussagesicherheit als auch im Hinblick auf das Ausmaß in der Nutzenbewertung zu würdigen.

	Es besteht keine Unsicherheit, die eine Herabstufung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzen rechtfertigen würden. Die Ergebnisse der Studie begründen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es besteht keine Unsicherheit, die eine Herabstufung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzen rechtfertigen würden. Es besteht ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben.	
Seite I.32 f Zeile 25ff	Nebenwirkungen <u>Das IQWiG merkt an:</u> 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. <u>Anmerkung:</u> MSD folgt der Anmerkung des IQWiG, dass aufgrund der unterschiedlichen medianen Beobachtungszeiten der beiden Behandlungsarme, eine Betrachtung der unerwünschten Ereignisse im Rahmen von Ereigniszeitanalysen angezeigt ist. Die entsprechenden Analysen für die folgenden unerwünschten Ereignisse sind im Anhang dargestellt: • Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ○ Unerwünschte Ereignisse gesamt ○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ○ Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ○ Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt In der Studie Keynote A18 traten bei nahezu allen Patientinnen im Kontroll- und Interventions-Arm ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Spezifische UE Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3),
--	---	---

	• Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC/PT ○ Unerwünschte Ereignisse gesamt ○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ○ Schwere unerwünschte Ereignisse • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) Neben einer tabellarischen Darstellung der Ergebnisse, werden zusätzlich für die Gesamtraten und die AOESI die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots im Anhang dargestellt. Für UE gegliedert nach SOC/PT, werden Kaplan-Meier-Kurven bei signifikanten Ergebnissen dargestellt. Auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die unerwünschten Ereignissen Gesamtraten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 2). Bei den unerwünschten Ereignissen gegliedert nach SOC/PT zeigen einige wenige Einzelereignisse einen signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten des Interventionsarmes. Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KN-A18 <table><tr><th rowspan="2">Study: KEYNOTE A18^a</th><th colspan="3">Pembrolizumab + CCRT^b</th><th colspan="3">Placebo + CCRT^b</th><th colspan="2">Pembrolizumab + CCRT^b vs. Placebo + CCRT^b</th></tr><tr><th>N^c</th><th>Participants with Event n (%)</th><th>Median Time^d in weeks [95 %-CI]</th><th>N^c</th><th>Participants with Event n (%)</th><th>Median Time^d in weeks [95 %-CI]</th><th>Hazard Ratio [95 %-CI]^e</th><th>p-Value^{e,f}</th></tr><tr><td>Adverse Events</td><td>295</td><td>295 (100.0)</td><td>0.6 [0.4; 0.7]</td><td>304</td><td>302 (99.3)</td><td>0.6 [0.4; 0.6]</td><td>1.04 [0.88; 1.22]</td><td>0.651</td></tr><tr><td>Serious Adverse Events</td><td>295</td><td>100 (33.9)</td><td>Not reached [-; -]</td><td>304</td><td>99 (32.6)</td><td>Not reached [-; -]</td><td>1.03 [0.78; 1.37]</td><td>0.813</td></tr><tr><td>Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)</td><td>295</td><td>232 (78.6)</td><td>5.3 [4.6; 6.0]</td><td>304</td><td>213 (70.1)</td><td>5.6 [4.9; 6.1]</td><td>1.15 [0.95; 1.38]</td><td>0.153</td></tr></table>	Study: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + CCRT ^b			Placebo + CCRT ^b			Pembrolizumab + CCRT ^b vs. Placebo + CCRT ^b		N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	Adverse Events	295	295 (100.0)	0.6 [0.4; 0.7]	304	302 (99.3)	0.6 [0.4; 0.6]	1.04 [0.88; 1.22]	0.651	Serious Adverse Events	295	100 (33.9)	Not reached [-; -]	304	99 (32.6)	Not reached [-; -]	1.03 [0.78; 1.37]	0.813	Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	295	232 (78.6)	5.3 [4.6; 6.0]	304	213 (70.1)	5.6 [4.9; 6.1]	1.15 [0.95; 1.38]	0.153	Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Anämie (SUEs) und Hypokaliämie (schwere UEs) Für die Endpunkte Anämie und Hypokaliämie liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie vor. Bezüglich der Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie festgestellt.
Study: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + CCRT ^b			Placebo + CCRT ^b			Pembrolizumab + CCRT ^b vs. Placebo + CCRT ^b																																							
	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}																																						
Adverse Events	295	295 (100.0)	0.6 [0.4; 0.7]	304	302 (99.3)	0.6 [0.4; 0.6]	1.04 [0.88; 1.22]	0.651																																						
Serious Adverse Events	295	100 (33.9)	Not reached [-; -]	304	99 (32.6)	Not reached [-; -]	1.03 [0.78; 1.37]	0.813																																						
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	295	232 (78.6)	5.3 [4.6; 6.0]	304	213 (70.1)	5.6 [4.9; 6.1]	1.15 [0.95; 1.38]	0.153																																						

Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	295 62 (21.0)	Not reached [-; -]	304 46 (15.1)	Not reached [-; -]	1.39 [0.95; 2.03]	0.091
a: Database Cutoff Date: 08JAN2024 b: CCRT is Chemoradiotherapy [Treatment with cisplatin and radiotherapy (EBRT followed by brachytherapy)] c: Number of participants: all-participants-as-treated population with FIGO III to IVA d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate. Ties are handled using Efron's method f: Two-sided p-value using Wald test CCRT: Concurrent Chemoradiotherapy; CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EBRT: External Beam Radiotherapy; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics						
Diese Einzelereignisse sind bekannt und als transient einzuordnen, zudem mit Hilfe in der onkologischen Versorgung etablierte, relativ einfachen Maßnahmen gut zu behandeln. Angesichts der ungünstigen Prognose nach dem Auftreten eines Rezidivs haben diese Vorteile ein weitaus größeres Gewicht als die beobachteten Nebenwirkungen. Diese Aussage wird zudem durch die Tatsache unterstützt, dass es keinen signifikanten Unterschied bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse gab, so dass die Kontinuität der Behandlung nicht durch die wenigen, beobachteten Nebenwirkungen beeinträchtigt wird. Des Weiteren ist nicht davon auszugehen, dass unerwünschten Ereignisse die Lebensqualität der Patient:innen in der KN-A18 beeinflussten, nachdem sich hier keine relevanten Unterschiede ergaben. In der Gesamtschau der Nebenwirkungen bleibt festzuhalten, dass es, obwohl im Interventionsarm eine Add-on Therapie vorliegt, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Gesamtraten vorliegen. Einzelereignisse im Rahmen der unerwünschten Ereignisse gegliedert nach SOC/PT ergeben keine neuen Sicherheitssignale und decken sich mit dem bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofil von Pembrolizumab.						

	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Durch die adäquate Adressierung der unerwünschten Ereignisse durch Ereigniszeitanalysen, sind die Ergebnisse weniger von Unsicherheit behaftet und zeigen darüber hinaus hinsichtlich aller Endpunkte in den Gesamtraten als auch der AEOSI keine signifikanten Behandlungsnachteile. Auch die beobachteten Nebenwirkungen geben keinen sachlich begründeten Anlass, von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abzuweichen.	
Seite I.20 Zeile 6ff	Relevanz der chinesischen Kohorte <u>Das IQWiG merkt an:</u> 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.	Studie KEYNOTE A18 Die Studie KEYNOTE A18 ist eine laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte (RCT) Phase III Studie in der Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Radiochemotherapie verglichen wird. Als eine Radiochemotherapie wird eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie durchgeführt. Die Studie wird seit Mai 2020 in 154 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt. Es wurden erwachsene Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-Zervixkarzinom, definiert als Stadium IB2 bis IIB (nodal-positiv) oder Stadium III bis IVA (nodal-positiv oder nodal-negativ) gemäß FIGO 2014) eingeschlossen. Die Patientinnen durften keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

	<u>Anmerkung:</u> Gemäß Studienprotokoll der KN-A18 sollten nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte gegebenenfalls weitere chinesische Patient:innen randomisiert werden, damit die Anzahl an Studienteilnehmerinnen den lokalen behördlichen Anforderungen entspricht. Nachdem diese Anzahl bereits in der globalen Kohorte erreicht wurde, wurde davon abgesehen weitere Patient:innen in China zu randomisieren. Eine separate chinesische Kohorte liegt für die Studie KN-A18 nicht vor. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> 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. Nachdem diese Anzahl bereits in der globalen Kohorte erreicht wurde, wurde davon abgesehen weitere Patient:innen in China zu randomisieren. Eine separate chinesische Kohorte liegt für die Studie KN-A18 nicht vor.	Die 1060 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach den Merkmalen geplante 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 stratifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist entsprechend der Zulassung 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. Es wurden Daten der primären Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben sowie zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Für die Studie KEYNOTE A18 wurden Datenschnitte am 09.01.2023 und am 08.01.2024 erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 08.01.2024 herangezogen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Ereigniszeitanalysen für die unerwünschten Ereignisse nachgereicht, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.
--	--	--

	<u>Gesamtschau aus Sicht von MSD</u> Die Studie KN A18 zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil, den auch das IQWiG anerkennt und einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens ist mit einer HR von 0,57 [0,39; 0,83]; p=0,004 mit „erheblich“ zu quantifizieren. Eine Herabstufung des Ausmaßes sowie der Aussagesicherheit dieses Zusatznutzens ist wie oben ausgeführt aus Sicht von MSD sachlich nicht gerechtfertigt. Die eingesetzten Folgetherapien lagen allein im Ermessen der Prüfarzte. Das Sicherheitsprofil ist bekannt und beherrschbar. Damit erhöht Pembrolizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie entscheidend die Chance auf eine Kuration des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms und reduziert deutlich und nachhaltig das Risiko, an dieser Erkrankung zu versterben. Somit bekräftigt MSD seine Auffassung, dass der erhebliche Überlebensvorteil in der Zusammenschau mit der adäquaten Umsetzung der Folgetherapien und dem beobachteten Sicherheitsprofil auch in der Gesamtschau einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
--	---	---

Anhang

1. Nebenwirkungen (Time-to-event Analyse)

1.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Study: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + CCRT ^b			Placebo + CCRT ^b			Pembrolizumab + CCRT ^b vs. Placebo + CCRT ^b	
	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
Adverse Events	295	295 (100.0)	0.6 [0.4; 0.7]	304	302 (99.3)	0.6 [0.4; 0.6]	1.04 [0.88; 1.22]	0.651
Serious Adverse Events	295	100 (33.9)	Not reached [-; -]	304	99 (32.6)	Not reached [-; -]	1.03 [0.78; 1.37]	0.813
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	295	232 (78.6)	5.3 [4.6; 6.0]	304	213 (70.1)	5.6 [4.9; 6.1]	1.15 [0.95; 1.38]	0.153
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	295	62 (21.0)	Not reached [-; -]	304	46 (15.1)	Not reached [-; -]	1.39 [0.95; 2.03]	0.091

^a: Database Cutoff Date: 08JAN2024
^b: CCRT is Chemoradiotherapy [Treatment with cisplatin and radiotherapy (EBRT followed by brachytherapy)]
^c: Number of participants: all-participants-as-treated population with FIGO III to IVA
^d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
^e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate. Ties are handled using Efron's method
^f: Two-sided p-value using Wald test
 CCRT: Concurrent Chemoradiotherapy; CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EBRT: External Beam Radiotherapy; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

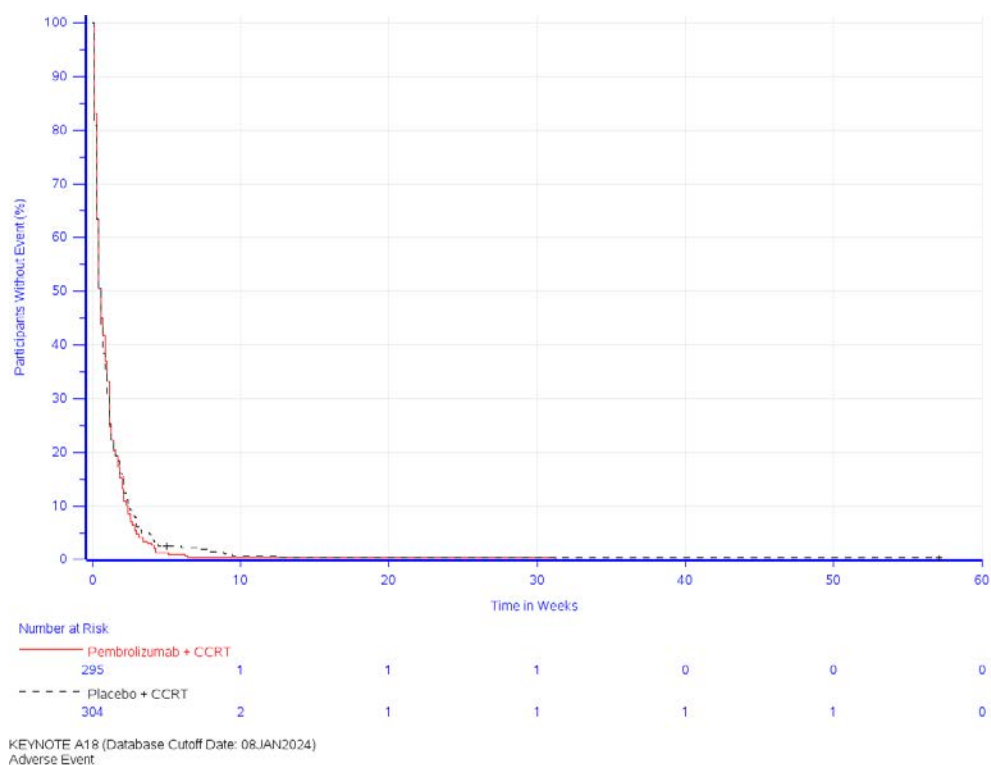


Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

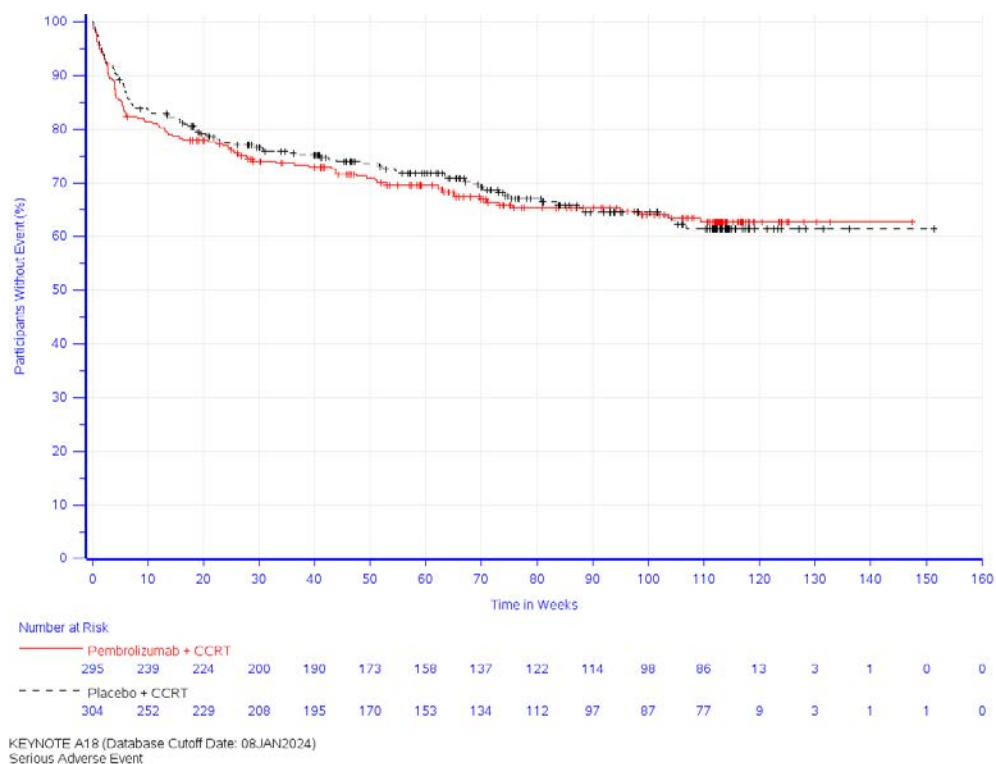


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

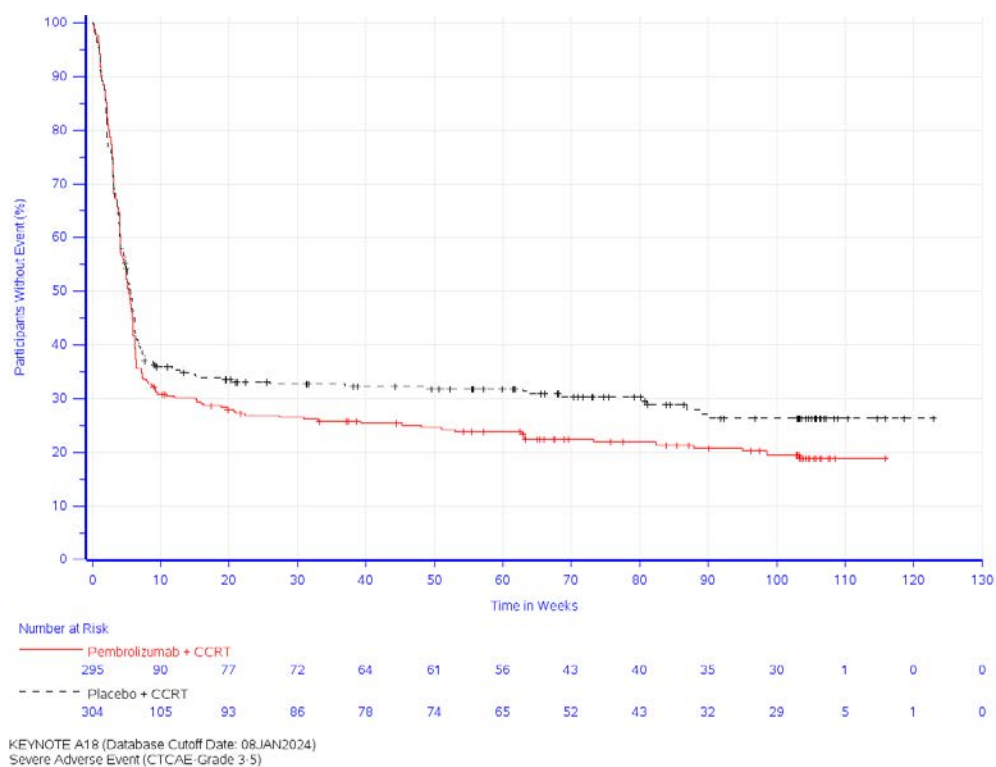


Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

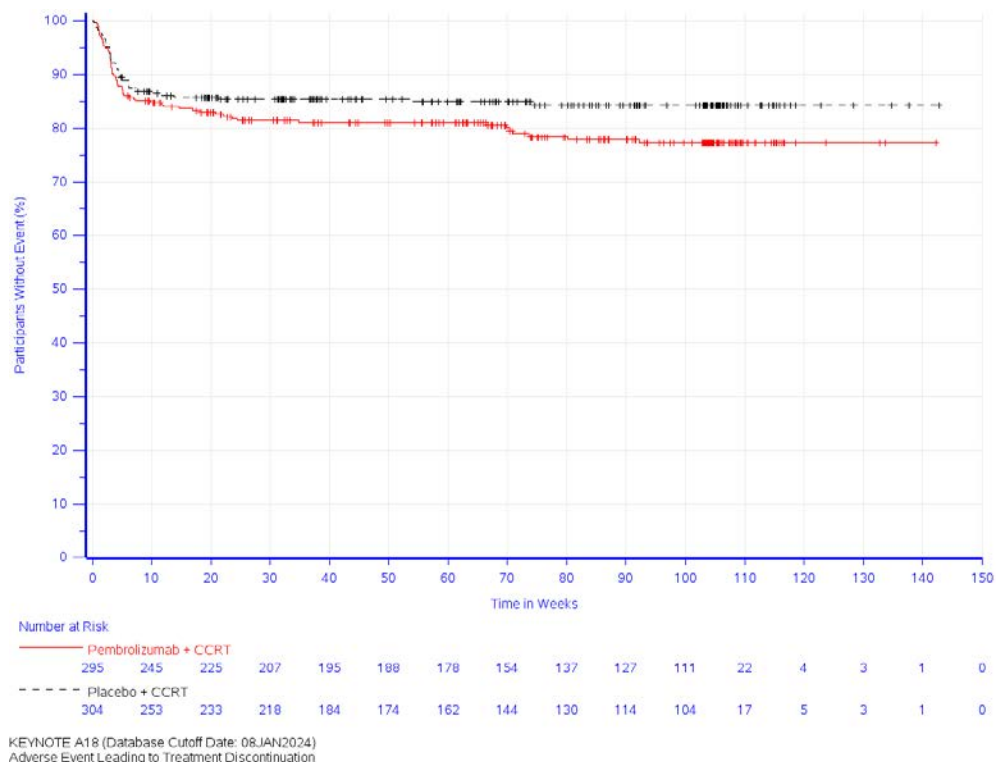


Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

1.2. Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

1.2.1 Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Study: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + CCRT ^b (N ^c =295)		Placebo + CCRT ^b (N ^c =304)		Pembrolizumab + CCRT ^b vs. Placebo + CCRT ^b		
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p-Value ^h
Blood and lymphatic system disorders	235 (79.7)	4.14 [3.71; 4.57]	231 (76.0)	4.14 [3.86; 5.00]	1.06 [0.89; 1.28]	0.501	0.933
Anaemia	203 (68.8)	5.71 [5.00; 6.14]	201 (66.1)	6.00 [5.14; 6.57]	1.06 [0.87; 1.28]	0.590	n.s.
Leukopenia	52 (17.6)	Not reached [-; -]	42 (13.8)	Not reached [-; -]	1.31 [0.87; 1.97]	0.190	n.s.
Lymphopenia	28 (9.5)	Not reached [-; -]	30 (9.9)	Not reached [-; -]	0.96 [0.57; 1.61]	0.881	n.s.
Neutropenia	56 (19.0)	Not reached [-; -]	48 (15.8)	Not reached [-; -]	1.23 [0.84; 1.81]	0.294	n.s.
Thrombocytopenia	34 (11.5)	Not reached [-; -]	35 (11.5)	Not reached [-; -]	0.99 [0.62; 1.59]	0.965	n.s.
Cardiac disorders	11 (3.7)	Not reached [-; -]	12 (3.9)	Not reached [-; -]	0.93 [0.41; 2.11]	0.864	0.951
Ear and labyrinth disorders	19 (6.4)	Not reached [-; -]	17 (5.6)	Not reached [-; -]	1.15 [0.60; 2.22]	0.671	0.933
Tinnitus	13 (4.4)	Not reached [-; -]	15 (4.9)	Not reached [-; -]	0.89 [0.42; 1.87]	0.760	n.s.
Endocrine disorders	95 (32.2)	Not reached [-; -]	35 (11.5)	Not reached [-; -]	3.10 [2.10; 4.56]	< 0.001	< 0.001
Hyperthyroidism	37 (12.5)	Not reached [-; -]	10 (3.3)	Not reached [-; -]	3.88 [1.93; 7.80]	< 0.001	< 0.001
Hypothyroidism	67 (22.7)	Not reached [-; -]	25 (8.2)	Not reached [-; -]	2.93 [1.85; 4.64]	< 0.001	< 0.001
Eye disorders	10 (3.4)	Not reached [-; -]	16 (5.3)	Not reached [-; -]	0.61 [0.27; 1.34]	0.214	0.875
Gastrointestinal disorders	250 (84.7)	1.14 [0.71; 1.43]	264 (86.8)	0.71 [0.57; 1.14]	0.91 [0.77; 1.08]	0.292	0.875
Abdominal distension	12 (4.1)	Not reached [-; -]	6 (2.0)	Not reached [-; -]	2.03 [0.76; 5.42]	0.156	n.s.
Abdominal pain	37 (12.5)	Not reached [-; -]	43 (14.1)	Not reached [-; -]	0.85 [0.55; 1.32]	0.464	n.s.
Abdominal pain upper	15 (5.1)	Not reached [-; -]	16 (5.3)	Not reached [-; -]	0.95 [0.47; 1.93]	0.895	n.s.
Constipation	58 (19.7)	Not reached [-; -]	60 (19.7)	Not reached [-; -]	0.98 [0.69; 1.41]	0.934	n.s.
Diarrhoea	149 (50.5)	47.57 [5.43; -]	154 (50.7)	20.29 [5.00; -]	0.98 [0.78; 1.22]	0.845	n.s.
Dyspepsia	11 (3.7)	Not reached [-; -]	13 (4.3)	Not reached [-; -]	0.84 [0.38; 1.88]	0.678	n.s.
Gastritis	8 (2.7)	Not reached [-; -]	10 (3.3)	Not reached [-; -]	0.79 [0.31; 2.00]	0.618	n.s.
Haemorrhoids	8 (2.7)	Not reached [-; -]	13 (4.3)	Not reached [-; -]	0.61 [0.25; 1.46]	0.266	n.s.
Nausea	167 (56.6)	3.57 [2.29; 8.43]	190 (62.5)	2.29 [1.29; 3.43]	0.86 [0.70; 1.06]	0.147	n.s.
Proctalgia	7 (2.4)	Not reached [-; -]	11 (3.6)	Not reached [-; -]	0.64 [0.25; 1.66]	0.364	n.s.
Vomiting	100 (33.9)	Not reached [-; -]	107 (35.2)	Not reached [-; -]	0.94 [0.72; 1.24]	0.682	n.s.
General disorders and administration site conditions	135 (45.8)	Not reached [55.29; -]	139 (45.7)	Not reached [62.00; -]	1.03 [0.81; 1.30]	0.831	0.951

Study: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + CCRT ^b (N ^c =295)		Placebo + CCRT ^b (N ^c =304)		Pembrolizumab + CCRT ^b vs. Placebo + CCRT ^b		
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^{f,g}	Adjusted p-Value ^h
Asthenia	29 (9.8)	Not reached [-; -]	31 (10.2)	Not reached [-; -]	0.97 [0.58; 1.60]	0.891	n.s.
Fatigue	54 (18.3)	Not reached [-; -]	58 (19.1)	Not reached [-; -]	0.96 [0.66; 1.39]	0.837	n.s.
Influenza like illness	10 (3.4)	Not reached [-; -]	6 (2.0)	Not reached [-; -]	1.59 [0.58; 4.38]	0.368	n.s.
Malaise	15 (5.1)	Not reached [-; -]	19 (6.3)	Not reached [-; -]	0.82 [0.41; 1.61]	0.557	n.s.
Oedema peripheral	11 (3.7)	Not reached [-; -]	8 (2.6)	Not reached [-; -]	1.40 [0.56; 3.47]	0.473	n.s.
Pyrexia	40 (13.6)	Not reached [-; -]	45 (14.8)	Not reached [-; -]	0.90 [0.58; 1.37]	0.612	n.s.
Hepatobiliary disorders	15 (5.1)	Not reached [-; -]	12 (3.9)	Not reached [-; -]	1.24 [0.58; 2.65]	0.581	0.933
Infections and infestations	182 (61.7)	38.71 [23.57; 53.86]	168 (55.3)	44.43 [28.14; 84.14]	1.15 [0.93; 1.41]	0.202	0.875
COVID-19	30 (10.2)	Not reached [-; -]	22 (7.2)	Not reached [-; -]	1.31 [0.76; 2.28]	0.330	n.s.
Cystitis	20 (6.8)	Not reached [-; -]	12 (3.9)	Not reached [-; -]	1.67 [0.82; 3.43]	0.158	n.s.
Herpes zoster	10 (3.4)	Not reached [-; -]	10 (3.3)	Not reached [-; -]	0.97 [0.40; 2.32]	0.938	n.s.
Urinary tract infection	87 (29.5)	Not reached [-; -]	95 (31.3)	Not reached [-; -]	0.90 [0.67; 1.20]	0.465	n.s.
Vaginal infection	10 (3.4)	Not reached [-; -]	9 (3.0)	Not reached [-; -]	1.10 [0.45; 2.72]	0.829	n.s.
Injury, poisoning and procedural complications	86 (29.2)	Not reached [-; -]	79 (26.0)	Not reached [-; -]	1.05 [0.77; 1.43]	0.746	0.933
Cystitis radiation	15 (5.1)	Not reached [-; -]	10 (3.3)	Not reached [-; -]	1.44 [0.65; 3.20]	0.374	n.s.
Gastroenteritis radiation	12 (4.1)	Not reached [-; -]	3 (1.0)	Not reached [-; -]	3.88 [1.10; 13.76]	0.036	n.s.
Radiation proctitis	18 (6.1)	Not reached [-; -]	18 (5.9)	Not reached [-; -]	0.95 [0.49; 1.82]	0.869	n.s.
Radiation skin injury	27 (9.2)	Not reached [-; -]	24 (7.9)	Not reached [-; -]	1.15 [0.66; 1.99]	0.623	n.s.
Investigations	224 (75.9)	4.14 [3.71; 5.14]	231 (76.0)	3.93 [3.14; 4.14]	0.96 [0.80; 1.15]	0.663	0.933
Alanine aminotransferase increased	58 (19.7)	Not reached [-; -]	41 (13.5)	Not reached [-; -]	1.41 [0.95; 2.11]	0.090	n.s.
Aspartate aminotransferase increased	56 (19.0)	Not reached [-; -]	40 (13.2)	Not reached [-; -]	1.44 [0.96; 2.16]	0.077	n.s.
Blood alkaline phosphatase increased	28 (9.5)	Not reached [-; -]	20 (6.6)	Not reached [-; -]	1.40 [0.79; 2.49]	0.249	n.s.
Blood creatinine increased	42 (14.2)	Not reached [119.71; -]	40 (13.2)	Not reached [-; -]	1.05 [0.68; 1.63]	0.810	n.s.
Blood lactate dehydrogenase increased	14 (4.7)	Not reached [-; -]	7 (2.3)	Not reached [-; -]	2.06 [0.83; 5.11]	0.118	n.s.
Blood thyroid stimulating hormone increased	11 (3.7)	Not reached [-; -]	16 (5.3)	Not reached [-; -]	0.66 [0.31; 1.43]	0.297	n.s.
Lymphocyte count decreased	45 (15.3)	Not reached [-; -]	50 (16.4)	Not reached [-; -]	0.94 [0.63; 1.40]	0.744	n.s.
Neutrophil count decreased	105 (35.6)	Not reached [-; -]	100 (32.9)	Not reached [-; -]	1.09 [0.83; 1.43]	0.542	n.s.
Platelet count decreased	72 (24.4)	Not reached [-; -]	70 (23.0)	Not reached [-; -]	1.06 [0.76; 1.47]	0.725	n.s.

Study: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + CCRT ^b (N ^c =295)		Placebo + CCRT ^b (N ^c =304)		Pembrolizumab + CCRT ^b vs. Placebo + CCRT ^b		
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^{f,g}	Adjusted p-Value ^h
SARS-CoV-2 test positive	22 (7.5)	Not reached [-; -]	18 (5.9)	Not reached [-; -]	1.19 [0.64; 2.22]	0.586	n.s.
Urinary occult blood positive	13 (4.4)	Not reached [-; -]	8 (2.6)	Not reached [-; -]	1.51 [0.62; 3.64]	0.361	n.s.
Weight decreased	56 (19.0)	Not reached [-; -]	58 (19.1)	Not reached [-; -]	0.97 [0.67; 1.41]	0.888	n.s.
White blood cell count decreased	112 (38.0)	Not reached [-; -]	127 (41.8)	Not reached [-; -]	0.89 [0.69; 1.14]	0.359	n.s.
Metabolism and nutrition disorders	173 (58.6)	15.00 [6.14; 69.14]	168 (55.3)	12.57 [6.00; 67.29]	1.04 [0.84; 1.29]	0.694	0.933
Decreased appetite	54 (18.3)	Not reached [-; -]	51 (16.8)	Not reached [-; -]	1.14 [0.78; 1.67]	0.509	n.s.
Hyperglycaemia	30 (10.2)	Not reached [-; -]	27 (8.9)	Not reached [-; -]	1.09 [0.65; 1.84]	0.735	n.s.
Hyperkalaemia	11 (3.7)	Not reached [-; -]	8 (2.6)	Not reached [-; -]	1.30 [0.52; 3.24]	0.570	n.s.
Hyperuricaemia	11 (3.7)	Not reached [-; -]	9 (3.0)	Not reached [-; -]	1.23 [0.51; 2.98]	0.641	n.s.
Hypoalbuminaemia	23 (7.8)	Not reached [-; -]	27 (8.9)	Not reached [-; -]	0.84 [0.48; 1.47]	0.552	n.s.
Hypocalcaemia	21 (7.1)	Not reached [-; -]	18 (5.9)	Not reached [-; -]	1.18 [0.63; 2.22]	0.599	n.s.
Hypokalaemia	68 (23.1)	Not reached [-; -]	51 (16.8)	Not reached [-; -]	1.38 [0.96; 1.99]	0.081	n.s.
Hypomagnesaemia	71 (24.1)	Not reached [-; -]	67 (22.0)	Not reached [-; -]	1.10 [0.79; 1.54]	0.576	n.s.
Hyponatraemia	37 (12.5)	Not reached [-; -]	35 (11.5)	Not reached [-; -]	1.08 [0.68; 1.72]	0.740	n.s.
Musculoskeletal and connective tissue disorders	81 (27.5)	Not reached [-; -]	85 (28.0)	Not reached [-; -]	0.91 [0.67; 1.24]	0.558	0.933
Arthralgia	24 (8.1)	Not reached [-; -]	31 (10.2)	Not reached [-; -]	0.75 [0.44; 1.28]	0.299	n.s.
Back pain	31 (10.5)	Not reached [-; -]	32 (10.5)	Not reached [-; -]	0.94 [0.57; 1.53]	0.793	n.s.
Myalgia	11 (3.7)	Not reached [-; -]	11 (3.6)	Not reached [-; -]	1.00 [0.43; 2.30]	0.996	n.s.
Pain in extremity	10 (3.4)	Not reached [-; -]	11 (3.6)	Not reached [-; -]	0.89 [0.38; 2.10]	0.794	n.s.
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	11 (3.7)	Not reached [-; -]	14 (4.6)	Not reached [-; -]	0.77 [0.35; 1.69]	0.511	0.933
Nervous system disorders	77 (26.1)	Not reached [-; -]	76 (25.0)	Not reached [-; -]	1.01 [0.73; 1.38]	0.966	0.966
Dizziness	13 (4.4)	Not reached [-; -]	16 (5.3)	Not reached [-; -]	0.82 [0.40; 1.71]	0.604	n.s.
Dysgeusia	12 (4.1)	Not reached [-; -]	15 (4.9)	Not reached [-; -]	0.82 [0.38; 1.74]	0.599	n.s.
Headache	24 (8.1)	Not reached [-; -]	30 (9.9)	Not reached [-; -]	0.79 [0.46; 1.36]	0.402	n.s.
Neuropathy peripheral	8 (2.7)	Not reached [-; -]	10 (3.3)	Not reached [-; -]	0.82 [0.32; 2.07]	0.667	n.s.
Psychiatric disorders	41 (13.9)	Not reached [-; -]	42 (13.8)	Not reached [-; -]	0.97 [0.63; 1.50]	0.905	0.951
Insomnia	21 (7.1)	Not reached [-; -]	21 (6.9)	Not reached [-; -]	1.01 [0.55; 1.84]	0.984	n.s.
Renal and urinary disorders	106 (35.9)	Not reached [-; -]	101 (33.2)	Not reached [-; -]	1.04 [0.80; 1.37]	0.755	0.933

Study: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + CCRT ^b (N ^c =295)		Placebo + CCRT ^b (N ^c =304)		Pembrolizumab + CCRT ^b vs. Placebo + CCRT ^b		
Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^{f,g}	Adjusted p-Value ^h
Dysuria	35 (11.9)	Not reached [-; -]	37 (12.2)	Not reached [-; -]	0.96 [0.61; 1.53]	0.873	n.s.
Haematuria	20 (6.8)	Not reached [-; -]	19 (6.3)	Not reached [-; -]	0.99 [0.53; 1.86]	0.986	n.s.
Proteinuria	16 (5.4)	Not reached [-; -]	12 (3.9)	Not reached [-; -]	1.32 [0.62; 2.79]	0.466	n.s.
Reproductive system and breast disorders	79 (26.8)	Not reached [-; -]	93 (30.6)	Not reached [-; -]	0.84 [0.62; 1.14]	0.260	0.875
Pelvic pain	32 (10.8)	Not reached [-; -]	42 (13.8)	Not reached [-; -]	0.77 [0.48; 1.21]	0.257	n.s.
Vaginal discharge	10 (3.4)	Not reached [-; -]	18 (5.9)	Not reached [-; -]	0.55 [0.25; 1.19]	0.129	n.s.
Vaginal haemorrhage	23 (7.8)	Not reached [-; -]	21 (6.9)	Not reached [-; -]	1.11 [0.61; 2.00]	0.740	n.s.
Vulvovaginal pain	10 (3.4)	Not reached [-; -]	10 (3.3)	Not reached [-; -]	1.01 [0.42; 2.44]	0.974	n.s.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	47 (15.9)	Not reached [-; -]	36 (11.8)	Not reached [-; -]	1.30 [0.84; 2.01]	0.237	0.875
Cough	16 (5.4)	Not reached [-; -]	15 (4.9)	Not reached [-; -]	1.04 [0.52; 2.11]	0.905	n.s.
Skin and subcutaneous tissue disorders	75 (25.4)	Not reached [-; -]	50 (16.4)	Not reached [-; -]	1.55 [1.08; 2.22]	0.016	0.170
Dry skin	10 (3.4)	Not reached [-; -]	8 (2.6)	Not reached [-; -]	1.27 [0.50; 3.21]	0.620	n.s.
Pruritus	17 (5.8)	Not reached [-; -]	13 (4.3)	Not reached [-; -]	1.31 [0.64; 2.70]	0.463	n.s.
Rash	21 (7.1)	Not reached [-; -]	9 (3.0)	Not reached [-; -]	2.34 [1.07; 5.10]	0.033	n.s.
Vascular disorders	42 (14.2)	Not reached [-; -]	46 (15.1)	Not reached [-; -]	0.90 [0.59; 1.37]	0.634	0.933
Hot flush	7 (2.4)	Not reached [-; -]	15 (4.9)	Not reached [-; -]	0.46 [0.19; 1.13]	0.091	n.s.
Hypertension	23 (7.8)	Not reached [-; -]	13 (4.3)	Not reached [-; -]	1.81 [0.92; 3.57]	0.088	n.s.
a: Database Cutoff Date: 08JAN2024 b: CCRT is Chemoradiotherapy [Treatment with cisplatin and radiotherapy (EBRT followed by brachytherapy)] c: Number of participants: all-participants-as-treated population with FIGO III to IVA d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥10% or (incidence ≥1% and in at least 10 participants) in one or more treatment groups e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate. Ties are handled using Efron's method g: Two-sided p-value using Wald test h: Adjusted p-values for treatment comparisons of adverse events at the SOC level were computed using the FDR procedure, and they were computed using the double FDR procedure for comparisons of adverse events at the PT level. Not significant (i.e., 'n.s.') is reported for PTs in a SOC when the SOC did not meet the threshold p-value criteria in the first step of the double FDR procedure. Adjusted p-values should be used for evaluating the results in order to reduce the number of false discoveries (i.e., statistical findings) when numerous statistical tests are performed CCRT: Concurrent Chemoradiotherapy; CI: Confidence Interval; EBRT: External Beam Radiotherapy; FDR: False Discovery Rate; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; n.s.: Non-Significant (adjusted p-value ≥ 0.05); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class							

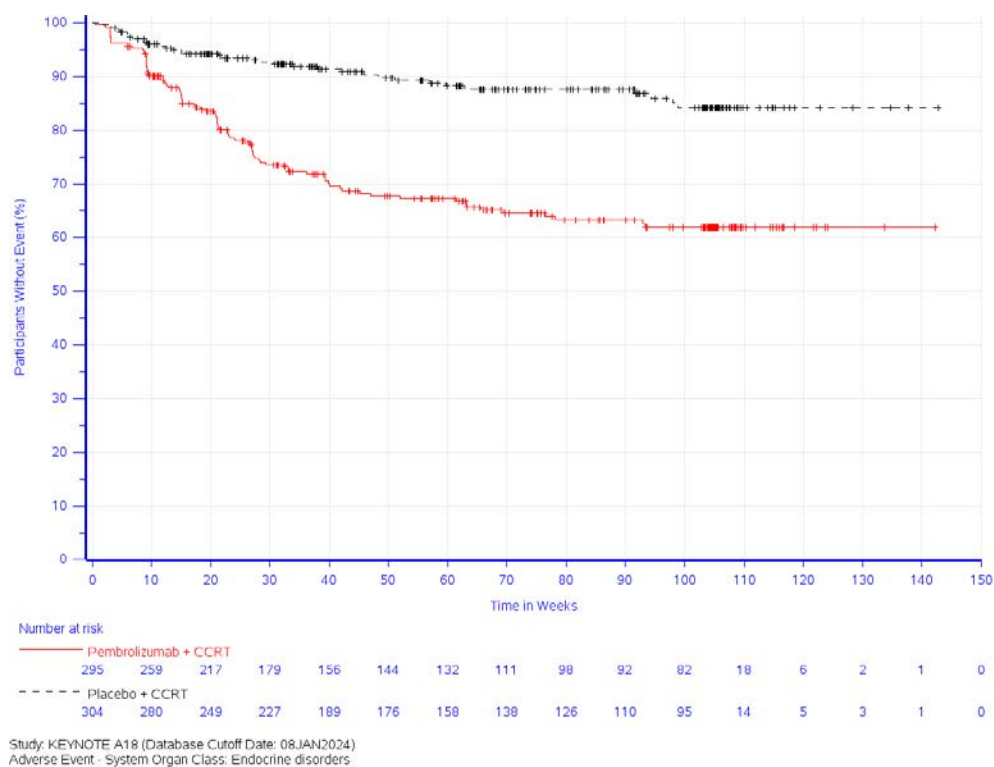


Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SOC Endokrine Erkrankungen als unerwünschtes Ereignis der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

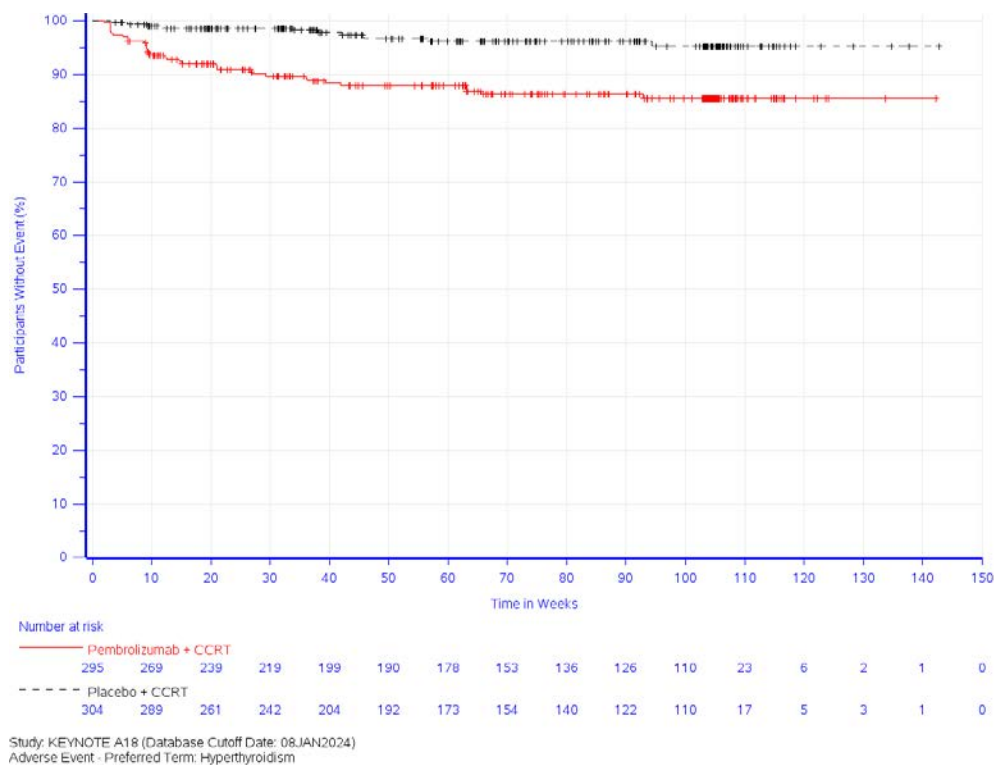


Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PT Hyperthyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) als unerwünschtes Ereignis der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

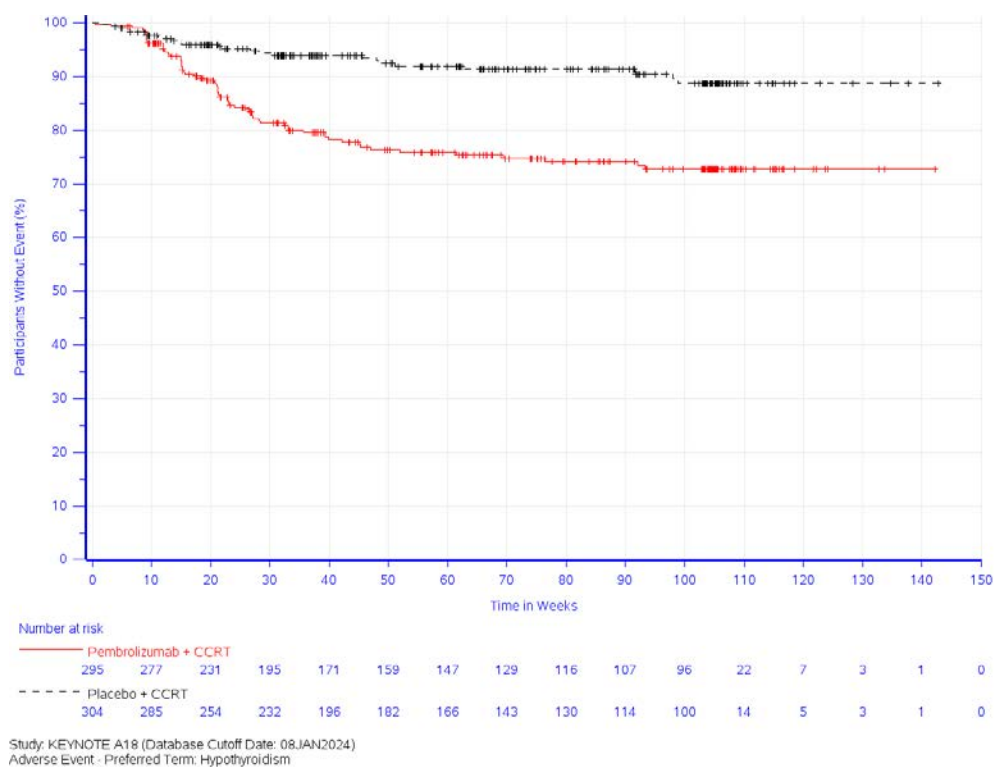
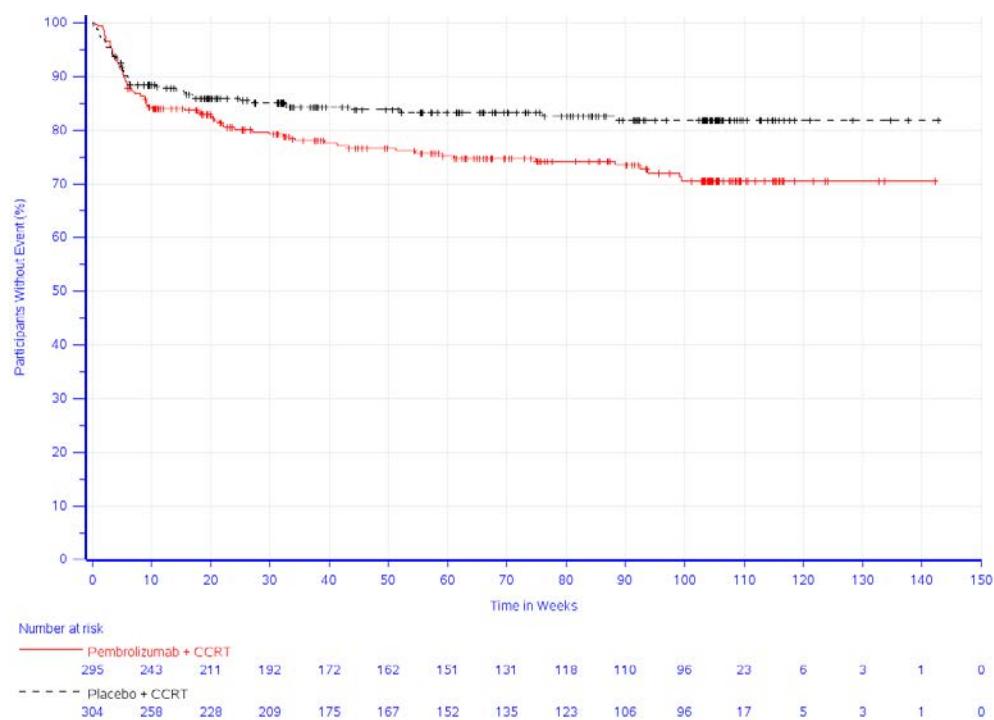


Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PT Hypothyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) als unerwünschtes Ereignis der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18



Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PT Gastroenteritis durch Bestrahlung (SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen) als unerwünschtes Ereignis der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18



Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08.JAN2024)

Adverse Event - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes als unerwünschtes Ereignis der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18



Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08.JAN2024)

Adverse Event - Preferred Term: Rash

Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PT Ausschlag (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) als unerwünschtes Ereignis der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

1.2.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 5: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Study: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + CCRT ^b (N ^c =295)		Placebo + CCRT ^b (N ^c =304)		Pembrolizumab + CCRT ^b vs. Placebo + CCRT ^b		
Serious Adverse Events by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^{f,g}	Adjusted p-Value ^h
Blood and lymphatic system disorders	15 (5.1)	Not reached [-; -]	7 (2.3)	Not reached [-; -]	2.18 [0.89; 5.35]	0.088	0.423
Anaemia	13 (4.4)	Not reached [-; -]	3 (1.0)	Not reached [-; -]	4.40 [1.25; 15.46]	0.021	0.021
Gastrointestinal disorders	16 (5.4)	Not reached [-; -]	20 (6.6)	Not reached [-; -]	0.80 [0.42; 1.55]	0.518	0.657
Infections and infestations	36 (12.2)	Not reached [-; -]	40 (13.2)	Not reached [-; -]	0.90 [0.58; 1.42]	0.657	0.657
Urinary tract infection	9 (3.1)	Not reached [-; -]	13 (4.3)	Not reached [-; -]	0.68 [0.29; 1.60]	0.381	n.s.
Injury, poisoning and procedural complications	12 (4.1)	Not reached [-; -]	9 (3.0)	Not reached [-; -]	1.29 [0.54; 3.06]	0.567	0.657
Metabolism and nutrition disorders	10 (3.4)	Not reached [-; -]	5 (1.6)	Not reached [-; -]	2.08 [0.71; 6.08]	0.181	0.423
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (1.7)	Not reached [-; -]	10 (3.3)	Not reached [-; -]	0.48 [0.16; 1.40]	0.180	0.423
Renal and urinary disorders	21 (7.1)	Not reached [-; -]	16 (5.3)	Not reached [-; -]	1.30 [0.68; 2.49]	0.431	0.657
a: Database Cutoff Date: 08JAN2024 b: CCRT is Chemoradiotherapy [Treatment with cisplatin and radiotherapy (EBRT followed by brachytherapy)] c: Number of participants: all-participants-as-treated population with FIGO III to IVA d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence $\geq 5\%$ or (incidence $\geq 1\%$ and in at least 10 participants) in one or more treatment groups e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate. Ties are handled using Efron's method g: Two-sided p-value using Wald test h: Adjusted p-values for treatment comparisons of adverse events at the SOC level were computed using the FDR procedure, and they were computed using the double FDR procedure for comparisons of adverse events at the PT level. Not significant (i.e., 'n.s.') is reported for PTs in a SOC when the SOC did not meet the threshold p-value criteria in the first step of the double FDR procedure. Adjusted p-values should be used for evaluating the results in order to reduce the number of false discoveries (i.e., statistical findings) when numerous statistical tests are performed CCRT: Concurrent Chemoradiotherapy; CI: Confidence Interval; EBRT: External Beam Radiotherapy; FDR: False Discovery Rate; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; n.s.: Non-Significant (adjusted p-value ≥ 0.05); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class							



Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PT Anämie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem) als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

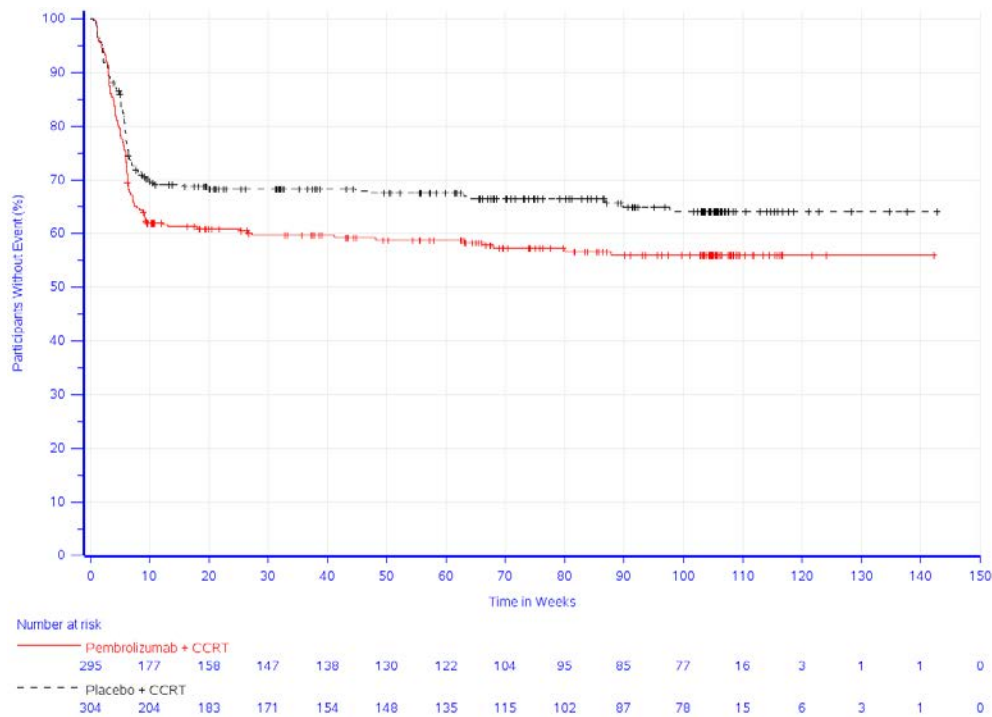
1.2.3 Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 (SOC und PT)

Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 (SOC und PT) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Study: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + CCRT ^b (N ^c =295)		Placebo + CCRT ^b (N ^c =304)		Pembrolizumab + CCRT ^b vs. Placebo + CCRT ^b		
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p-Value ^h
Blood and lymphatic system disorders	125 (42.4)	Not reached [87.86; -]	102 (33.6)	Not reached [-; -]	1.32 [1.02; 1.71]	0.038	0.340
Anaemia	86 (29.2)	Not reached [-; -]	65 (21.4)	Not reached [-; -]	1.39 [1.01; 1.92]	0.044	n.s.
Leukopenia	24 (8.1)	Not reached [-; -]	20 (6.6)	Not reached [-; -]	1.24 [0.68; 2.24]	0.483	n.s.
Lymphopenia	25 (8.5)	Not reached [-; -]	23 (7.6)	Not reached [-; -]	1.12 [0.64; 1.97]	0.698	n.s.
Neutropenia	26 (8.8)	Not reached [-; -]	23 (7.6)	Not reached [-; -]	1.16 [0.66; 2.04]	0.594	n.s.
Gastrointestinal disorders	29 (9.8)	Not reached [-; -]	34 (11.2)	Not reached [-; -]	0.84 [0.51; 1.38]	0.485	0.901
Diarrhoea	13 (4.4)	Not reached [-; -]	13 (4.3)	Not reached [-; -]	1.02 [0.47; 2.19]	0.969	n.s.
Infections and infestations	40 (13.6)	Not reached [-; -]	44 (14.5)	Not reached [-; -]	0.90 [0.58; 1.38]	0.615	0.901
Urinary tract infection	13 (4.4)	Not reached [-; -]	16 (5.3)	Not reached [-; -]	0.81 [0.39; 1.68]	0.570	n.s.
Injury, poisoning and procedural complications	11 (3.7)	Not reached [-; -]	9 (3.0)	Not reached [124.14; -]	1.15 [0.47; 2.77]	0.762	0.901
Investigations	111 (37.6)	Not reached [-; -]	119 (39.1)	Not reached [-; -]	0.94 [0.73; 1.22]	0.646	0.901
Lymphocyte count decreased	43 (14.6)	Not reached [-; -]	45 (14.8)	Not reached [-; -]	0.99 [0.65; 1.50]	0.950	n.s.
Neutrophil count decreased	50 (16.9)	Not reached [-; -]	48 (15.8)	Not reached [-; -]	1.07 [0.72; 1.60]	0.721	n.s.
Platelet count decreased	14 (4.7)	Not reached [-; -]	8 (2.6)	Not reached [-; -]	1.82 [0.76; 4.33]	0.177	n.s.
White blood cell count decreased	68 (23.1)	Not reached [-; -]	74 (24.3)	Not reached [-; -]	0.93 [0.67; 1.29]	0.656	n.s.
Metabolism and nutrition disorders	32 (10.8)	Not reached [-; -]	30 (9.9)	Not reached [-; -]	1.09 [0.66; 1.80]	0.728	0.901
Hypokalaemia	22 (7.5)	Not reached [-; -]	10 (3.3)	Not reached [-; -]	2.28 [1.08; 4.81]	0.031	n.s.
Renal and urinary disorders	24 (8.1)	Not reached [-; -]	23 (7.6)	Not reached [-; -]	1.02 [0.58; 1.81]	0.948	0.948
Reproductive system and breast disorders	10 (3.4)	Not reached [-; -]	11 (3.6)	Not reached [-; -]	0.90 [0.38; 2.11]	0.801	0.901
Vascular disorders	11 (3.7)	Not reached [-; -]	8 (2.6)	Not reached [-; -]	1.38 [0.55; 3.42]	0.492	0.901
Hypertension	10 (3.4)	Not reached [-; -]	6 (2.0)	Not reached [-; -]	1.67 [0.61; 4.58]	0.324	n.s.

a: Database Cutoff Date: 08JAN2024
b: CCRT is Chemoradiotherapy [Treatment with cisplatin and radiotherapy (EBRT followed by brachytherapy)]
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with FIGO III to IVA
d: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence $\geq 5\%$ or (incidence $\geq 1\%$ and in at least 10 participants) in one or more treatment groups
e: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
f: Based on Cox regression model with treatment as a covariate. Ties are handled using Efron's method
g: Two-sided p-value using Wald test
h: Adjusted p-values for treatment comparisons of adverse events at the SOC level were computed using the FDR procedure, and they were computed using the double FDR procedure for comparisons of adverse events at the PT level. Not significant (i.e., 'n.s.') is reported for PTs in a SOC when the SOC did not meet the threshold p-value criteria in the first step of the double FDR procedure. Adjusted p-values should

Study: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + CCRT ^b (N ^c =295)		Placebo + CCRT ^b (N ^c =304)		Pembrolizumab + CCRT ^b vs. Placebo + CCRT ^b		
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) by SOC and PT ^d	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^e in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio ^f [95 %-CI]	p-Value ^g	Adjusted p- Value ^h
be used for evaluating the results in order to reduce the number of false discoveries (i.e., statistical findings) when numerous statistical tests are performed							
CCRT: Concurrent Chemoradiotherapy; CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EBRT: External Beam Radiotherapy; FDR: False Discovery Rate; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; n.s.: Non-Significant (adjusted p-value ≥ 0.05); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class							



Study: KEYNOTE A18 (Database Cutoff Date: 08.JAN2024)
Severe Adverse Event (CTCAE Grade 3-5) - System Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem als schweres unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad 3-5 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

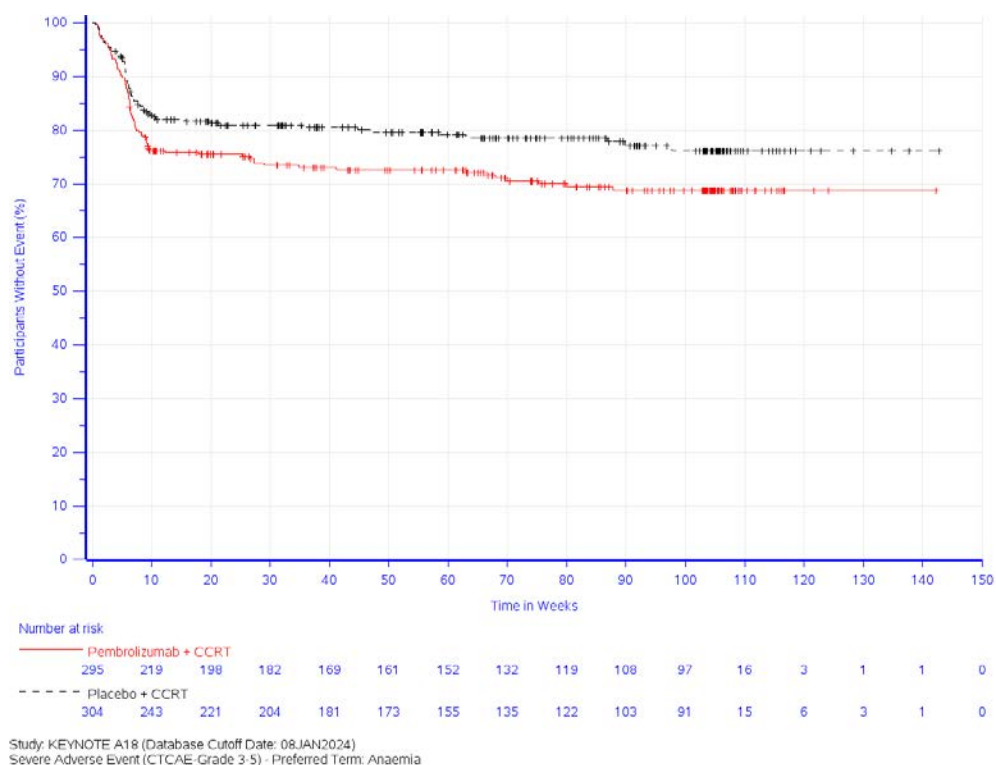


Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PT Anämie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem) als schweres unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad 3-5 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

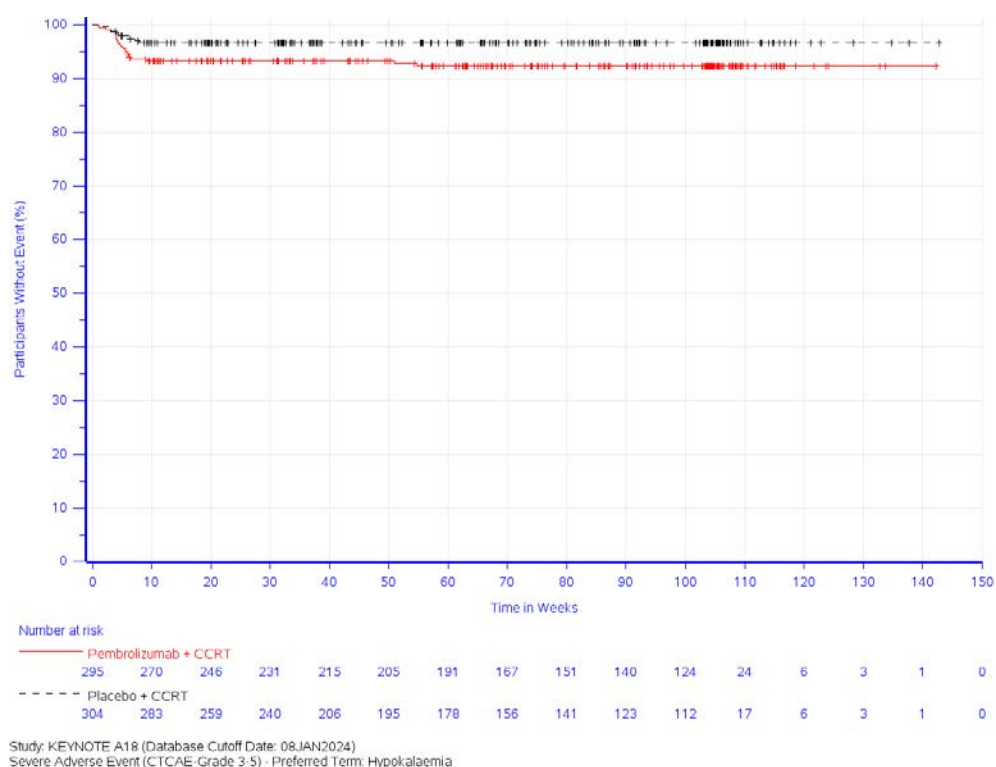


Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PT Hypokaliämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) als schweres unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad 3-5 der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

1.3. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Study: KEYNOTE A18 ^a	Pembrolizumab + CCRT ^b			Placebo + CCRT ^b			Pembrolizumab + CCRT ^b vs. Placebo + CCRT ^b	
	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}
Serious AEOSI	295	10 (3.4)	Not reached [-; -]	304	3 (1.0)	Not reached [-; -]	3.36 [0.92; 12.22]	0.066
Severe AEOSI (CTCAE-Grade 3-5)	295	12 (4.1)	Not reached [-; -]	304	4 (1.3)	Not reached [-; -]	2.96 [0.95; 9.18]	0.061

a: Database Cutoff Date: 08JAN2024
b: CCRT is Chemoradiotherapy [Treatment with cisplatin and radiotherapy (EBRT followed by brachytherapy)]
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with FIGO III to IVA
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate. Ties are handled using Efron's method
f: Two-sided p-value using Wald test
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CCRT: Concurrent Chemoradiotherapy; CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EBRT: External Beam Radiotherapy; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

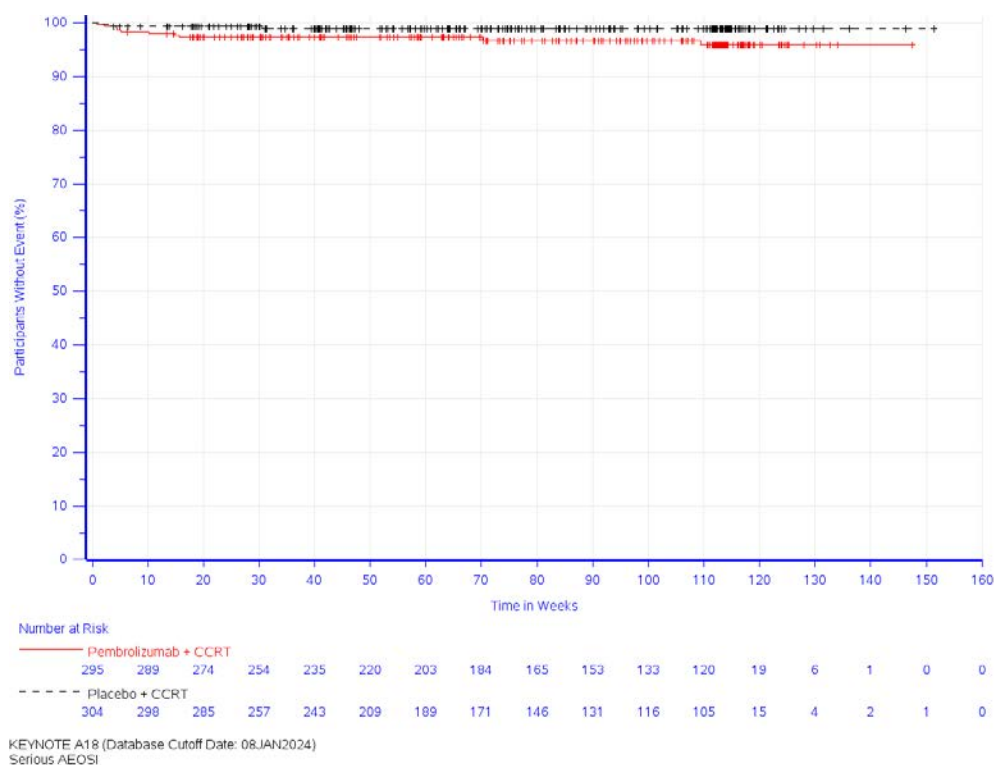


Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegendes AEOSI der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

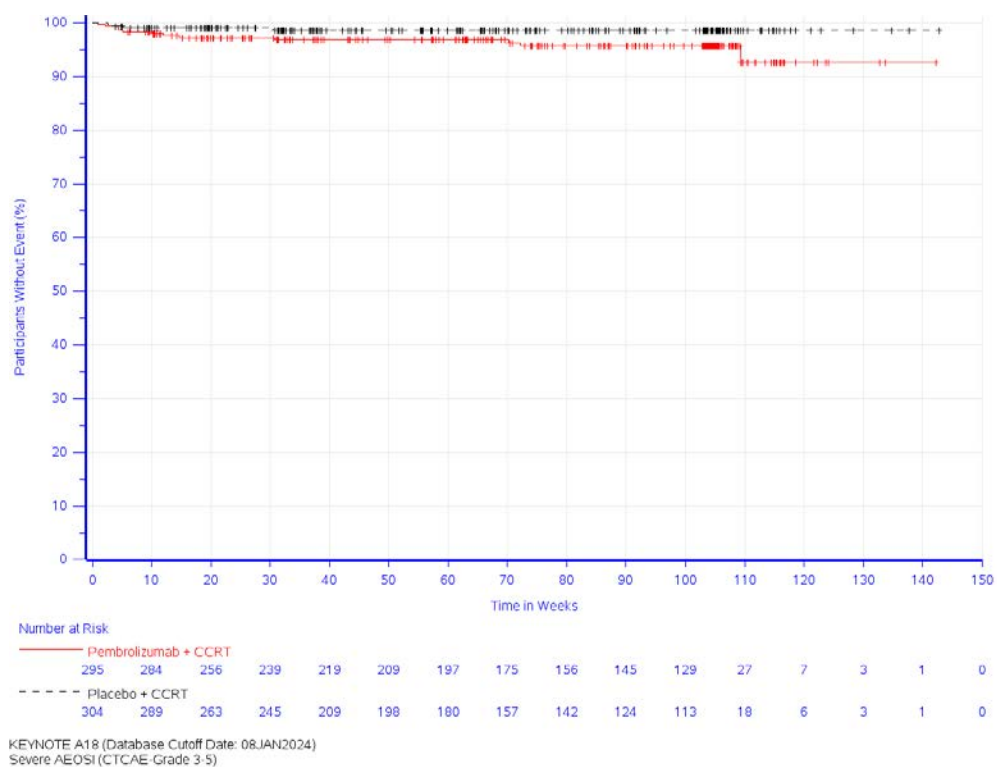


Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schweres AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Teilpopulation FIGO 2014 Stadium III bis IVA der Studie KEYNOTE A18

Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	10.03.2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Februar 2025 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht. Pembrolizumab ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie, fest. Das IQWiG leitet unter Berücksichtigung der vom Hersteller im Dossier vorgelegten randomisierte, kontrollierten Studie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Diese Einschätzung weicht von der des Herstellers ab, welcher einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.3 Stellungnahme der DGGG, DGHO und NOGGO

Datum	10. März 2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Zervixkarzinom)
Stellungnahme von	<i>DGGG, DGHO, NOGGO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Imfinzi®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Zervixkarzinom. Pembrolizumab ist ein PD-L1-Inhibitor und zugelassen in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subgruppe</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td><td>Perkutane Strahlentherapie, Cisplatin, Brachytherapie</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> </tbody> </table> Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie Unsere Anmerkungen sind:				G-BA		pU		IQWiG		Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Perkutane Strahlentherapie, Cisplatin, Brachytherapie	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		pU		IQWiG																			
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Perkutane Strahlentherapie, Cisplatin, Brachytherapie	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																		

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) nimmt aktuelle Empfehlungen der Fachgesellschaften auf. - Basis der frühen Nutzenbewertung ist ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patientinnen mit Hochrisiko-Zervixkarzinom. Die Zulassung ist beschränkt auf Patientinnen in den Stadien III-IVA (FIGO 2014) (N- und N+). - In dieser zulassungskonformen Population führte die Kombination der Radiochemotherapie mit Pembrolizumab gegenüber Radiochemotherapie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zur Erhöhung der Überlebensrate nach >30 Monaten. - Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Hinzunahme von Pembrolizumab signifikant gesteigert. Die Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Profil von Pembrolizumab. Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war im Pembrolizumab-Arm erhöht. - Im Bericht des IQWiG wird eine Aufrechnung der Verlängerung der Gesamtüberlebensrate gegenüber den Nebenwirkungen vorgenommen. Die Anwendung einer validierten Methodik ist hier nicht erkennbar. - In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad A (Skala für die kurative Therapie A (hoch) – C (niedrig)). Die kombinierte Immunradiochemotherapie ist der neue Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom in den Stadien III-IVA (N- und N+).	
2. Einleitung Im Jahr 2020 erkrankten 4.460 Frauen neu an einem Zervixkarzinom. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag 2018 bei 64 % und die 10-Jahres Überlebensrate bei 60 %. Für die Stadien III und IV ist das relative 5-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
Jahresüberleben deutlich schlechter: 52% bzw. 18% [1]. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel bei 35 – 39 Jahren, danach sinkt die Inzidenz langsam. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms beträgt aktuell 53 Jahre.															
3. Stand des Wissens Standard bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom im FIGO 2014 Stadium III-IVA ist [2 - 4]: - Radiochemotherapie, durchgeführt als - o perkutane Strahlentherapie (EBRT), gefolgt von Brachytherapie - o in Kombination mit Cisplatin. Mehrere Phase-II-Studien haben in den letzten Jahren Hinweise auf eine Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim rezidierten / refraktären Zervixkarzinom gegeben [5, 6]. Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper vom Isotyp IgG4. Er wird intravenös appliziert. Daten zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie beim Hochrisiko-Zervixkarzinom <table><tr><th>Studie</th><th>Patientinnen</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>PFÜ² (HR³)</th><th>ÜL⁵ (HR⁴)</th></tr><tr><td>KEYNOTE A18 [7]</td><td>lokal fortgeschritten</td><td>Radiochemotherapie + Placebo</td><td>Radiochemotherapie + Pembrolizumab</td><td>1060</td><td></td><td>n.e. vs n.e.^{6,8} 0,67</td></tr></table>	Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	KEYNOTE A18 [7]	lokal fortgeschritten	Radiochemotherapie + Placebo	Radiochemotherapie + Pembrolizumab	1060		n.e. vs n.e. ^{6,8} 0,67	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ⁴)									
KEYNOTE A18 [7]	lokal fortgeschritten	Radiochemotherapie + Placebo	Radiochemotherapie + Pembrolizumab	1060		n.e. vs n.e. ^{6,8} 0,67									

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
 Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
						p < 0,040	
KEYNOTE A18, Dossier	Stadium III-IVA	Radiochemotherapie + Placebo	Radiochemotherapie + Pembrolizumab	601	n.e. vs n.e. ⁸ 0,57 ⁷ p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,57 p = 0,004	
¹ N – Anzahl Pat.; ² PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben; Ereignisrate; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. e. – nicht erreicht; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;							
Pembrolizumab wurde im Januar 2024 von der FDA und im Oktober 2024 in der EU in dieser Indikation zugelassen.							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Standard in der Therapie dieser Patientinnen war die Radiochemotherapie mit perkutaner Strahlentherapie, gefolgt von Brachytherapie, in Kombination mit Cisplatin / Paclitaxel. Dem entspricht die ZVT.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie: - eine Radiochemotherapie bestehend aus einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) in Kombination mit Cisplatin (Monotherapie), gefolgt von einer Brachytherapie

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studie Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Studie ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18. Sie nahm Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, Hochrisiko-Zervixkarzinom auf. Zu differenzieren sind: - Gesamtpopulation: Stadium IB2 bis IIB (N+), Stadium III-IVA (N- und N+) n = 1060 - Zulassungskonforme Population: Stadium III-IVA (N- und N+) n = 601 Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert []. Die Therapie wurde folgendermaßen appliziert: - Cisplatin 40 mg/m² wöchentlich über 5 Zyklen (optional 6 Zyklen) - Perkutane Strahlentherapie über 40 Tage, gefolgt von A. Brachytherapie mit einer Gesamtstrahlendosis von mindestens 80 Gy - Pembrolizumab oder Placebo 200 mg i.v. alle 3 Wochen über 5 Zyklen, gefolgt B. Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen über 15 Zyklen.	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie Keynote A18 vor. In dieser doppelblinden RCT wurde Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie gegenüber Radiochemotherapie verglichen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patientinnen mit Zervixkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war koprimärer Endpunkt von KEYNOTE A18. Der Endpunkt wurde in der Gesamtstudie und in der Population der Patientinnen im Stadium (FIGO 2014) III–IVA erreicht. Die Zulassung beschränkt sich auf Patientinnen im Stadium (FIGO 2014) III–IVA. Der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Der Effekt von Pembrolizumab ist nachhaltig, er verstärkt sich mit längerer Nachbeobachtungsdauer.	Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes zum vorliegenden Datenschnitt und unter Berücksichtigung der Ereigniszahlen in beiden Studienarmen werden die Daten zum Gesamtüberleben in ihrer Aussagekraft als limitiert angesehen. Daher lässt sich der statistisch signifikante Vorteil, der nicht infrage steht, in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens nicht sicher quantifizieren. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Radiochemotherapie einen kurativen Therapieansatz dar. Ein Endpunkt, der ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden kann und damit auch für eine weitergehende Interpretation der Daten zum Gesamtüberleben herangezogen werden könnte, liegt nicht vor.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war einer der koprimary Endpunkte von KEYNOTE A18. In der zulassungskonformen Population war der Median in beiden Armen zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Ansprechrate im Pembrolizumab-Arm lag mit 86% etwas höher als im Placebo-Arm mit 81%. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 erhoben. Bei der emotionalen Funktion zeigte sich im EORTC QLQ-C30 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In den Funktionsskalen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.	Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -CX24) lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie feststellen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad ≥ 3 im Pembrolizumab-Arm bei 78%, im Placebo-Arm bei 70%. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf. In der zulassungskonformen Population lag die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse im Pembrolizumab-Arm bei 21%, im Placebo-Arm bei 15%.	Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE statistisch signifikante Nachteile. In der Kategorie Nebenwirkungen wird weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er erkennt den Unterschied in der Überlebenszeit. Im Vorschlag der Bewertung wird der Vorteil in der Überlebenszeit gegen die Nebenwirkungen aufgerechnet. Hierfür fehlt weiterhin eine validierte Methodik. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	5. Kombinationstherapie Pembrolizumab wird in der Erhaltungstherapie nicht regelhaft in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [8]. ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab A	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	7. Diskussion Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine hohe Wirksamkeit beim Zervixkarzinom, zunächst in der rezidierten/refraktären Situation gezeigt []. Jetzt wurde gezeigt, dass der frühe Einsatz bei Hochrisiko-Patientinnen das Auftreten von Rezidiven verhindern, die Gesamtüberlebenszeit verlängern und die Überlebensrate erhöhen kann. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Definition von Hochrisikopatientinnen</u> In die Zulassungsstudie wurden auch Patientinnen in den Stadien Stadium IB2 bis IIB (N+) aufgenommen. In der Gesamtauswertung zeigte sich ein Überlebensvorteil, allerdings wurde die Zulassung auf die Patientinnen in den Stadien III-IVA (N- und N+) beschränkt. Diese Entscheidung der EMA ist aufgrund des größeren Unterschieds in dieser Risikogruppe zugunsten von Pembrolizumab nachvollziehbar und in Übereinstimmung mit der Entscheidung der FDA. Wünschenswert ist eine bessere Identifikation von Patientinnen, die auf die zusätzliche Immuntherapie ansprechen. Hier sind weitere, zellbiologische und molekulargenetische Daten erforderlich. Insgesamt ist die Auswertung der Überlebenszeit noch unreif. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in allen Subgruppen nicht erreicht. <u>Nebenwirkungen</u> Die Nebenwirkungen von Pembrolizumab sind substanzklassenspezifisch. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurde durch Pembrolizumab signifikant gesteigert. Sie liegt sowohl in der Inzidenz als auch in der Ausprägung im Rahmen früherer Studien mit Pembrolizumab. Klinisch sind keine neuen Sicherheitssignale erkennbar.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die kombinierte Immunradiochemotherapie ist der neue Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom in den Stadien III-IVA (N- und N+).	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2021-05.pdf
3. Mileskin LR, Moore KN, Barnes EH, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. May 2023;24(5):468-482. DOI: [10.1016/S1470-2045\(23\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00147-X)
4. McCormack M, Gallardo Rincón D, Eminowicz G, et al. A randomised phase 3 trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: the GCIG INTERLACE trial. Ann Oncol. 2023; 34 (S2):1276. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.028>
5. Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al.: Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. N Engl J Med 385:1856-1867, 2021; DOI: [10.1056/NEJMoa2112435](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112435)
6. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I et al.: Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med 386:544-555, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2112187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112187)
7. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: A randomized, double-blind, phase III ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. Lancet 404: 1321-1332, 2024. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)01808-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01808-7)
8. [ESMO-MCBS for Solid Tumours | ESMO](https://www.esmo.org/clinical-guideline-practice/solid-tumors/esmo-mcbs-for-solid-tumours)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab (D-1123)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. März 2025
von 10:00 Uhr bis 11:00 Uhr
– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Frau Dr. Schubert

Frau Dr. Steinmetz

Frau Dr. Matheiwetz

Frau Frénoy

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO):

Herr Dr. Grabowski

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Morgen, meine Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Der Montag ist unser Anhörungstag, und ich begrüße Sie herzlich dazu. Mein Name ist Jörg Niemann, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Hier und heute vertrete ich Herrn Professor Hecken.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab. Der Wirkstoff wird angewendet in einem neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Februar 2025 und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Schriftliche Stellungnahmen sind eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme. Es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für gynäkologische Onkologie und schließlich eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt. Dazu muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Schubert, Frau Dr. Steinmetz, Frau Dr. Matheiwetz und Frau Frénoy, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner – ich höre etwas, aber der Ton kommt nicht richtig durch. Frau Professor Lüftner, Sie sind da? – Ich höre ein leichtes Geräusch und nehme an, dass Sie da sind, aber die Verbindung ist nicht gut. – und Herr Professor Dr. Wörmann. – Für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie müsste Herr Dr. Grabowski sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat anwesend sein. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst hat der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, in das Thema einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Frau Frénoy.

Frau Frénoy (MSD): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute unsere Perspektive zu teilen. Wir möchten uns erst einmal Team vorstellen und übergebe an meine Kollegin, Frau Dr. Schubert.

Frau Dr. Schubert (MSD): Guten Morgen! Mein Name ist Angela Schubert, und ich bin im Bereich Market Access für die Frauentumoren zuständig.

Frau Dr. Steinmetz (MSD): Guten Morgen! Mein Name ist Veronika Steinmetz, ich bin in der Abteilung HTA tätig.

Frau Dr. Matheiwetz (MSD): Guten Morgen! Mein Name ist Nicole Matheiwetz, und ich vertrete Medical Affairs.

Mein Name ist Edith Frénoy, und ich koordiniere heute unser Team. – Ich möchte zunächst das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom kurz einordnen, bevor ich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE A18 bespreche. Anschließend werde ich die Nutzenbewertung des IQWiG kommentieren.

Zum Thema Zervixkarzinom: Das Zervixkarzinom ist ein bösartiger Tumor, der sich im Gebärmutterhals entwickelt. Die häufigste Ursache ist eine persistierende Infektion mit humanen Papillomviren. Glücklicherweise geht die Inzidenz von Zervixkarzinomen durch Früherkennungsuntersuchungen und Impfungen zurück. Dennoch erkrankten 2022 in Deutschland immer noch über 4.000 Frauen am Zervixkarzinom. Die meisten Diagnosen werden bei jungen Frauen zwischen 35 und 44 Jahren gestellt. Obwohl Patientinnen im lokal fortgeschrittenen Stadium noch geheilt werden können, bleibt ihre Prognose schlecht. Viele Patientinnen erleiden innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv und wechseln somit vom kurativen Setting in eine palliative Situation. Das bedeutet konkret, diese Patientinnen sterben an dieser Krankheit. Somit ist der Bedarf an verbesserten Therapieoptionen im kurativen Setting besonders dringend.

Das bringt mich zu meinem zweiten Punkt, den Ergebnissen der Studie KEYNOTE A18: Die neue Therapiewirklichkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie bietet den Patientinnen einen erheblichen Überlebensvorteil. Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab konnte in der Studie KEYNOTE A18 ein Drittel der Todesfälle vermieden werden. Darüber hinaus reduziert die Kombinationstherapie das Risiko des Scheiterns der kurativen Therapie und den Übergang in ein palliatives Therapiesetting um fast die Hälfte. Die Chance auf Heilung wird für diese Patientinnen bei einem bekannten, gut behandelbaren Sicherheitsprofil deutlich erhöht.

Nun zu meinem dritten Punkt, der IQWiG-Nutzenbewertung: Wir begrüßen, dass das IQWiG im Hinblick auf das Gesamtüberleben ebenfalls einen Vorteil sieht. Im Gegensatz zum IQWiG sehen wir allerdings, dass die Aussagekraft der Daten zum Gesamtüberleben außer Frage steht. Es ist so: Die Entscheidung um Folgetherapien lag allein im Ermessen des behandelnden Arztes. Das IQWiG selbst schreibt in seiner Nutzenbewertung, dass antineoplastische Folgetherapien ohne Einschränkung möglich waren. Außerdem sieht man, dass der Einsatz von Immuntherapien als Folgetherapie in beiden Armen gleich verteilt ist, sodass eine Verzerrung damit ausgeschlossen ist. Der Einsatz der Folgetherapien bekräftigt sogar die Wirksamkeit von Pembrolizumab, denn nur 16 Prozent der Patientinnen im Pembrolizumab-Arm benötigten im Vergleich zu 26 Prozent im Kontrollarm eine Folgetherapie. Eine Verzerrung ist somit ausgeschlossen. Die Aussagekraft der Daten ist eindeutig, und das Ausmaß des Zusatznutzens ist erheblich.

Zusammenfassend möchte ich folgende drei Punkte hervorheben: Erstens. Beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom bleibt der medizinische Bedarf bei den meist jungen Patientinnen hoch. Zweitens. Die Aussagesicherheit der Studie KEYNOTE A18 beim Endpunkt Gesamtüberleben ist hoch und ermöglicht die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens, und zwar mit „erheblich“. Drittens. Die KEYNOTE A18 zeigt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch die Kombination von Pembrolizumab mit Radiochemotherapie. Somit ist der erhebliche Zusatznutzen für die Patientinnen eindeutig. – Wir danken Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und freuen uns nun auf den Austausch mit Ihnen im Unterausschuss.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Frau Frénoy. Ich will gleich mit zwei Fragen an die Kliniker beginnen, die hier anschließen. Sie führen in Ihrer Stellungnahme aus, dass die Auswertung der Überlebenszeit noch unreif ist. Können Sie das auch unter Berücksichtigung des natürlichen Krankheitsverlaufes, des Rezidivrisikos und der hier vorliegenden medianen Beobachtungsdauer von etwas mehr als zwei Jahren noch einmal einordnen?

Der zweite Punkt: Der Endpunkt PFS wurde in der Dossierbewertung des IQWiG nicht herangezogen. Welche Aussagen oder Schlussfolgerungen wären auf der Basis des PFS in der vorliegenden Indikation möglich gewesen? – Wer möchte von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte vielleicht anfangen und kurz zusammenfassen, was Sie gerade angesprochen haben. Insgesamt unterstützen wir die Ansage, dass es hier

einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf gibt. Vielleicht noch einmal zur Erinnerung: Das mediane Alter der Patientinnen in der Studie war 51 Jahre, und nur ein Siebtel der Patientinnen war über 65 Jahre alt. Das betont noch einmal, dass wir hier ein besonderes Kollektiv haben, das auch deutlich von den meisten Anhörungen abweicht, die wir hier bei Ihnen haben. Es ist eine besonders junge Gruppe. Das macht den Bedarf noch ein Stückchen höher.

Wir sehen, dass es einen deutlichen Vorteil gibt, insbesondere, weil es bei der Gesamtüberlebenszeit einen signifikanten Unterschied gibt. Aus dem Monat März gibt es eine Aktualisierung der Daten zur Gesamtüberlebenszeit. Dabei kommt trotzdem heraus, dass das Gesamtüberleben bei dem Plateau, das Sie in der Kurve hier gesehen haben, weiter persistiert und etwa ein Drittel weniger Todesfälle eintreten. Das ist ein relevantes Ergebnis.

Wir haben in unserer Stellungnahme auch darauf hingewiesen, dass das vielleicht noch nicht das Ende der Auswertungen ist. Erstaunlich oder etwas unerwartet ist hier, dass wir keinen Biomarker haben. Der übliche Marker der Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen ist hier nicht informativ. Das heißt, dass es hier keinen signifikanten Unterschied zugunsten oder zulasten des Markers gibt. Es fällt gegenüber anderen Anhörungen, die wir zu demselben Medikament hatten, etwas heraus, dass das so ist. Aber es ist so, wie es ist. Das heißt, wir können im Moment nicht besser differenzieren, welche der Frauen wirklich profitieren und welche vielleicht das Medikament nicht brauchen würden.

Die Nebenwirkung – das ist hochrelevant – ist für uns ein kritischer Punkt, speziell bei diesen Medikamenten die Abbruchrate, weil man damit am besten einschätzen kann, wie nicht nur objektiviert die Nebenwirkungen sind, sondern was die Frauen so belastet, dass sie trotz des möglichen Gewinns die Therapie nicht durchziehen. Bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren liegt die Abbruchrate regelhaft zwischen 20 bis 25 Prozent. Das ist hier exakt genau derselbe Wert. Hier haben 21 Prozent der Frauen die Therapie abgebrochen; deutlich höher als im Kontrollarm, wo es nur 8 Prozent waren. Das ist zu berücksichtigen, sodass man sich überlegen könnte, dass das, wenn wir die Nebenwirkungen noch besser managen, vielleicht mehr Patientinnen durchhalten können, sodass der Gewinn potenziell noch etwas größer sein würde.

Progressionsfreies Überleben ist hier kritisch, weil – und das sehen Sie auch in den Überlebenskurven – die Ereignisse zum Teil relativ niedrig sind. Aufgrund der relativ guten Prognose ist die Überlebenszeit erst nach vielen Jahren auswertbar. Die ersten Daten gab es hier nach gut zwei Jahren. Das ist eine kurze Zeitspanne. Idealerweise schauen wir nach fünf Jahren. Wenn man sich anschaut, wie viele Ereignisse stattgefunden haben, beträgt die Rate der Ereignisse, wenn ich es richtig gerechnet habe, insgesamt weniger als 20 Prozent der eingeschlossenen Patientinnen. Das heißt, er muss dann eine etwas längere Zeit haben. Da wir aber diesen deutlichen Unterschied sehen, gerade beim progressionsfreien Überleben – das ist fast schon ein dramatischer Effekt mit der Hazard Ratio mit der 0,5 davor – ist für uns progressionsfreies Überleben sehr wichtig, um abzuschätzen, ob das Medikament wirksam ist.

Ich muss auch dazu sagen, das können gleich die beiden Kolleginnen und Kollegen noch ergänzen, das Rezidiv eines Zervixkarzinoms ist eine schreckliche Krankheit. Im schlechtesten Falle gibt es einen lokalen Durchbruch. Das ist mit einer erheblichen Morbidität besetzt. Das heißt, nicht nur das Überleben ist für die Frauen wichtig, sondern auch, dass sie kein Rezidiv erleben, weil es eine sehr morbiditätssträchtige Komplikation ist, insbesondere wenn es um lokale Rezidive geht, die nicht mehr operabel sind. – Das war die allgemeine Einführung. Für die Spezifikation würde ich jetzt gerne an die Gynäkologie verweisen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Lüftner, Sie haben sich gemeldet.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): ... (akustisch unverständlich)

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Jetzt haben wir das Problem, man kann Sie leider nicht hören. Das Mikrofon funktioniert nicht.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Können Sie mich jetzt hören? Ich habe es umgestellt.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Gleich viel besser, super.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Gott sei Dank. – Ich würde eigentlich nur von Herzen das bekräftigen, was Herr Wörmann gesagt hat und darauf hinweisen, dass das junge Frauen mit häufig noch kleinen Kindern sind, die in einer erbärmlichen Situation sind und dass wir jetzt vielleicht in der glücklichen Situation sind, dass wir zum ersten Mal darauf hinarbeiten, aus einem PFS, das hier traditionell der passende Endpunkt ist, irgendwann einmal ein Event-Free-Survival zu machen. Dafür ist es aber noch zu früh. Das müssen wir erst beweisen. Das heißt, das, was wir jetzt als PFS bezeichnen, ist vom Grundsatz her in einem kurativen Ansatz, den wir bislang aber noch nicht richtig erreichen konnten, der erste Schritt in Richtung Event-Free-Survival. Ich hoffe, ich konnte mich jetzt irgendwie halbwegs vernünftig ausdrücken.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich denke, das war gut nachvollziehbar, Frau Lüftner. Vielen Dank. Dann eröffne ich jetzt die Fragerunde. Wer möchte Fragen stellen? Frau Müller, war das eine Wortmeldung? – Frau Müller, Sie haben keinen Ton. Sie müssen das Mikro einstellen. Es klappt nicht. Wenn Sie einverstanden sind, dann beginnen wir mit Herrn Schmidt vom GKV-Spitzenverband.

Herr Schmidt: Vielen Dank, dass ich hier zu Wort kommen darf. Wir haben eine Frage an den Unternehmer. Wir sind in Bezug auf die möglichen Folgetherapien aus der IQWiG-Nutzenbewertung nicht ganz schlau geworden. Darin steht zum einen, dass in beiden Studienarmen potenziell jegliche denkbare Folgetherapie möglich war. Können Sie das so bestätigen? War das so im Studienprotokoll festgehalten worden? Das würde mich sehr interessieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schmidt. Wer möchte vom pharmazeutischen Unternehmer antworten? – Frau Schubert.

Frau Dr. Schubert (MSD): Das IQWiG schreibt in der Nutzenbewertung, dass antineoplastische Folgetherapien ohne Einschränkungen möglich waren. Das ist auch unsere Auffassung im Hinblick auf die Studie. Das heißt, im Rahmen der vorhandenen Zulassungen waren die Folgetherapien allein eine Ermessensentscheidung der Prüfarzte in Absprache mit den Patientinnen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Schubert. – Ist das okay, Herr Schmidt, oder haben Sie eine Nachfrage?

Herr Schmidt: Ich hätte potenziell dazu noch Nachfragen, aber ich sehe, dass sich Frau Nink schon gemeldet hat. Die würde ich an dieser Stelle gerne erst einmal vorlassen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank für die Höflichkeit. Frau Nink, dann sind Sie jetzt an der Reihe.

Frau Nink: Ich wollte auch gerne zum Thema Folgetherapien nachfragen. Wir haben hier die Situation – ungeachtet der Frage, was wann zugelassen war –, dass wir die Bewertung in dem aktuellen Versorgungskontext machen. Vor einiger Zeit hatten wir die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der danach folgenden Therapielinie, also beim persistierenden, rezidivierenden und metastasierenden Zervixkarzinom bei den Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren. Das waren überwiegend auch die Patientinnen in der vorliegenden Studie. Wir haben in der Studie für die nachfolgende Therapielinie in der KEYNOTE 826 einen deutlichen Überlebensvorteil gesehen. Damals ist das im Kontext der Ausführungen der Fachgesellschaften im Prinzip für diese Therapielinie auch als der neue Therapiestandard beschrieben worden.

Für uns war es ein wichtiger Punkt, dass diese Therapien in der Folgetherapie hier quasi nicht zum Einsatz gekommen sind. Das kann natürlich einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, was sich für uns, auch wenn wir den sehr großen Überlebensvorteil gesehen haben, in einer zusätzlichen Unsicherheit und auch in der Möglichkeit niederschlägt, hier nicht quantifizieren zu können.

Ich hätte die Frage an die Kliniker, ob sie diese Folgetherapie mit Pembrolizumab – und das betrifft dann auch primär den Vergleichsarm, weil hier die Patientinnen in ihrer Therapie noch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben – hier als Standard sehen würden.

Ich habe auch eine Frage an den Unternehmer: Die Zulassung ist schon während der Rekrutierungsphase der Studie erfolgt. Warum haben Sie im Rahmen der Studie keinen Wechsel auf eine Pembrolizumab-Therapie für die Vergleichsgruppe möglich gemacht?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Frau Nink. Ich würde zunächst die Kliniker aufrufen. Frau Professor Lüftner, Sie hatten sich sowieso gemeldet. Ist das richtig?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe es, glaube ich, schon geahnt, was jetzt kommt. Ich finde es auch sehr probat, dass das diskutiert wird. Ich frage mich nur ein klein wenig, ob es etwas an der Realität vorbeigeht. Die Studie ist mitten in der Pandemie gelaufen. Hier eine Entblindung zu machen, um dann diese Patientinnen gegebenenfalls einer Checkpoint-Inhibitor-Therapie zuzuführen, das ist ein Wunschgedanke. Ob das wirklich in dieser Situation realistisch umsetzbar gewesen wäre, ist zu hinterfragen. Gleichermaßen habe ich dann die Situation, dass ich gegebenenfalls entbinde, und die Patientin ist nicht mit dem Placebo behandelt worden, sondern mit dem Verum. Dann habe ich die Frage, ob eine Reexposition gerade beim kurzen rezidivfreien oder PFS, rezidivfreies Intervall, irgendwie Sinn macht. Ich verstehe das, aber man bringt mindestens genauso viele Patientinnen in Probleme, wie man vielleicht ein Problem löst. Deshalb geht es an der Realität etwas vorbei.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Professor Lüftner. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer auf die Frage eingehen? – Frau Schubert.

Frau Dr. Schubert (MSD): Vielen Dank für die Frage von Frau Nink. Dazu möchte ich noch einmal den Schwenk zurück zur Nutzenbewertung machen. Wie gesagt, die Folgetherapien lagen nicht im Einflussbereich von MSD. Sie waren im Rahmen des entsprechenden Zulassungsstatus ohne jegliche Einschränkung möglich. Von daher, wenn ich jetzt Ihre Frage dahin gehend beantworte, warum wir es nicht möglich gemacht haben: Ich möchte es gerne anders formulieren. Wir haben es auf jeden Fall nicht eingeschränkt und damit verunmöglicht, sondern die Entscheidung lag tatsächlich außerhalb unseres Einflussbereichs.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Grabowski, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ich möchte bekräftigen, was Frau Professor Lüftner gesagt hat. Es ist so, dass wir über die aktuelle Studie und die Hinzunahme von Pembrolizumab bei Primärsituationen ein Rezidiv verhindern möchten. Das ist der Hauptpunkt, somit die Rezidive zu verhindern. Unabhängig davon ist die Hinzunahme von Pembrolizumab nicht unbedingt ein absoluter Ausschluss, erneut Checkpoint-Inhibitionen einzusetzen. Das hängt von vielen anderen Faktoren ab. Aber was ich damit bekräftigen möchte: Wir erzielen mit der Hinzunahme von Pembrolizumab, in Primärsituationen die Rezidive zu vermeiden. Wir sehen eine PFS-Verbesserung. OS ist noch nicht reif genug, aber wir gehen klinisch schon in diese Richtung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Grabowski. Frau Nink, sind Ihre Fragen beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage dazu?

Frau Nink: Ja, vielen Dank. – Wenn ich noch kurz nachfragen darf: Aber ich habe das schon richtig verstanden oder es ist aus meiner Sicht nicht wirklich beantwortet worden, ob der Einsatz von Pembrolizumab in der Folgetherapie der therapeutische Standard ist.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wir haben einfach keine Daten dazu. Wir haben keine Daten in Bezug auf das PFS oder das rezidivfreie Intervall, wie der sequenzielle Einsatz von einem Checkpoint-Inhibitor wirklich noch etwas bringt. Deshalb kann man es jetzt auch nicht irgendwie einfordern oder irgendjemandem, einem Kliniker oder einem pharmazeutischen Hersteller einen Strick daraus drehen. Ich glaube auch nicht, dass ich zwingend eine Patientin, hätte ich sie darin gehabt, entblendet hätte, um dann vor der Situation zu stehen, was ich eigentlich machen will. Die Frage ist unbeantwortet. Ich bin davon überzeugt, wenn es eine Anfrage gegeben hätte, eine Patientin zu entblinden, dann hätten die das schon gemacht. Aber ich glaube einfach, dass die Fragen nicht gestellt wurden, weil es keine Lösung zu der Gesamtfragestellung gibt.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht noch einmal zum Gesamtkonzept und, Frau Nink, warum wir mit der Beantwortung so zögerlich sind: Wir haben hier diese hohe Bewertung der ESMO-Skala mit dem A, weil wir im kurativen Setting sind. Wir würden, wenn Sie nur auf die Überlebenszeit gehen, wie überleben die Frauen, dann aber nicht mehr geheilt, sondern im Rezidiv mit der damit assoziierten Morbidität. Wir haben damals gesehen, dass es mit Pembrolizumab im Rezidiv durchaus vielleicht ein Plateau der Überlebenszeit gibt. Das wissen wir nicht. Damals war auch speziell die PD-L1-positive Population bewertet worden. Ich glaube, wir sind deshalb ein wenig militanter als sonst, weil es uns so schwerfällt, hier kuratives Potenzial gegen Lebenszeitverlängerung in der Palliation gegeneinander aufzurechnen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Professor Wörmann. – Ist das soweit okay, Frau Nink?

Frau Nink: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Müller, Sie haben sich auch gemeldet. Oder Herr Schmidt zuerst.

Frau Dr. Müller: Nein, ich war vorher, glaube ich.

Herr Schmidt: Nein, waren Sie nicht, Frau Müller. Ich habe nur Frau Nink vorgelassen, weil sie zu dem Komplex Folgetherapie noch fragen wollte.

Herr Niemann (stellv. Vors.): So war das. Machen Sie weiter. Frau Müller, Sie kommen als Nächste.

Herr Schmidt: Deshalb wollte ich mich gern direkt anschließen. Ich habe eine Frage zur Entblindung an den pU: Wurde die Verblindung mit Progress beibehalten? Das habe ich noch nicht ganz verstanden. Das ging aus Ihren Ausführungen nicht hervor.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer antworten? – Frau Schubert.

Frau Dr. Schubert (MSD): Kurze Antwort: Ja. Die Verblindung wurde aufrechterhalten. Das hat Frau Lüftner schon sehr schön ausgeführt.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Okay, danke. Dann sind Sie jetzt an der Reihe, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hatte mich direkt nach Herrn Schmidt gemeldet, aber ich glaube, das ist jetzt in der ganzen Diskussion etwas durchgerutscht. Aber viele Fragen sind schon vor allem von den Klinikern beantwortet worden. Ich wollte noch einmal die zeitlichen Eckpunkte benennen. Die Pembrolizumab-Therapie in der Folgelinie, die das IQWiG im Komparatorarm oder in höherem Ausmaß gern gesehen hätte, wurde 2022 zugelassen. Korrigieren Sie mich vom pU, wenn ich da etwas falsch sage. Die frühe Nutzenbewertung erfolgte Anfang 2023.

Der Datenschnitt, den wir hier haben und der die Grundlage der Bewertung ist, stammt vom Januar 2024, also ein Jahr nach der Nutzenbewertung und etwas über ein Jahr nach der Zulassung von Pembrolizumab. Es gibt meiner Kenntnis nach, wenn sich das nicht zwischenzeitlich geändert hat, noch keine S3-Leitlinien-Empfehlung, weil die von 2022 ist, da wurde Pembrolizumab überhaupt erst zugelassen, und das IQWiG bezieht sich in seiner Bewertung auf eine europäische Leitlinie von 2024, in der Pembrolizumab als eine der bevorzugten Optionen empfohlen wird. Diese Empfehlung ist natürlich erfolgt, wie gesagt, noch nicht mal S3 bisher, nachdem der Datenschnitt schon erfolgt war. Das muss man im Hinterkopf haben.

Die Frage ist: Frau Nink, Sie haben gesagt, Sie wollen den aktuellen Versorgungskontext. „Wir“ haben Sie gesagt. Ich nehme an, Sie meinen hier das IQWiG. Nur: Wie aktuell ist das möglich, ist meine Frage in diesem Kontext? Eigentlich könnte man sagen, es wäre vielleicht für einen Teil der Patienten – ein Teil der Patienten hat schon Checkpoint-Inhibitoren bekommen – wegen unserer frühen Nutzenbewertung möglich gewesen. Ob die international so einen großen Einfluss hat, weiß ich nicht. Die Leitlinienempfehlungen waren zu dem Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht vorhanden. Aber korrigieren Sie mich, wenn das falsch ist.

Ich habe jetzt von den Fachgesellschaften gehört, das fand ich sehr wichtig, Herr Wörmann insbesondere, dass für Sie wegen der hohen Morbidität bei dieser Erkrankung das Entscheidende wäre – das ist in der Regel erst einmal eine lokal fortschreitende Erkrankung, die dann in Blase und Darm einwächst und die entsprechenden massiven Probleme bei diesen doch sehr jungen Frauen macht, bei älteren wäre es auch schlimm – dass man dann auf jeden Fall diese Entscheidung, die das IQWiG eigentlich hier sehen will, nämlich Pembrolizumab Add-on zur Radiochemotherapie versus in einer späteren Linie, also in der späteren direkt danach folgenden Linie, wenn dann ein Rezidiv schon da ist, für Sie aufgrund der hohen Morbidität ohnehin so beantwortet wird. Habe ich das von den Fachgesellschaften richtig verstanden, dass Sie in jedem Fall den früheren Einsatz präferieren würden?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Professor Lüftner hatte sich schon vorher gemeldet, danach Herr Professor Wörmann.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Noch einmal: Wir wollen vom Grundsatz her einen kurativen Ansatz verfolgen. Deshalb wollen wir es früh haben; und ein Kommentar in Bezug auf die S3-Leitlinie, egal, ob in alter oder mutmaßlich dann neuer Version: Sie kann sich dazu nicht mit einer guten Datengrundlage äußern, weil es keine Daten gibt. Man könnte eine Kann-Option oder eine Expertenmeinung daraus machen, aber nicht eine Sollte- oder gegebenenfalls sogar Soll-Empfehlung. Es gibt einfach keine Daten dazu.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der Unterschied liegt im Verhältnis zu anderen Verfahren darin, dass wir die meisten Immuncheckpoint-Inhibitoren bisher in Drittlinien-Therapie, Zweitlinien-Therapie, Erstlinien-Therapie diskutiert haben, aber das waren jeweils entweder lokal sehr fortgeschrittene oder in der Regel metastasierte Erkrankungen. Dann war die Diskussion, ob es notwendig ist, es schon im ersten Rezidiv einzusetzen, aber in jedem Fall weiterhin im nicht kurativen Setting, oder könnte man einen ähnlichen Effekt auch im Zweit- und Drittrezidiv bei potenziell anderer Resistenzlage oder anderer Vortherapie einsetzen. Das ist hier anders.

Wir machen hier nicht Erst- gegen Zweitlinien-Therapie, sondern kuratives Setting gegen nicht kuratives oder palliatives Setting. Das macht hier, glaube ich, den Unterschied, und das ist dann, wenn man nicht mehr im kurativen Setting ist, nicht mehr reversibel zu machen. Deshalb haben wir hier eine etwas andere Argumentationsschiene. Ich habe es eben leise nebenbei gesagt, wenn wir nach dem klinischen Benefit schauen, haben wir unterschiedliche Skalen dafür. Wenn wir uns an ESMO orientieren, dann haben wir eine unterschiedliche Bewertungsskala für das kurative gegenüber dem nicht kurativen Setting. Das ist einmal diese

A-, B- und C-Klassifikation, die wir hier haben, wo es für Pembrolizumab in dieser Indikation ein A gibt; anders im nicht kurativen Setting mit der Klassifikation von 1 – 5. Das wäre eine andere Situation. Das heißt, unser Punkt ist hier im Wesentlichen der, dass wir nicht einfach Erst-, Zweit- gegen Drittlinie vergleichen, sondern kurativ gegen nicht mehr kurativ.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. Frau Müller, ist das soweit okay? Sie hatten noch Nachfragen an den pU, ob Sie das alles richtig verstanden haben. Braucht es da noch eine Bestätigung?

Frau Dr. Müller: Mit den Timelines? Nein, ich denke, Sie hätten sich gemeldet. Sie nicken. Vielen Dank, das war sehr deutlich, dass wir hier diese Sondersituation haben.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Vielleicht doch noch eine kurze Anmerkung dazu: Ich verstehe den Punkt total, dass man versucht, im kurativen Setting so viele Patientinnen wie möglich zur Kuration zu bringen. Den Punkt verstehe ich. Ich glaube, wir hatten diese Situation durchaus schon in anderen Indikationen, wenn die Immuncheckpoint-Inhibitoren immer früher in der Therapielinie und dann bei anderen soliden Tumoren auch in die adjuvante und in die neoadjuvante Therapie rutschen. Die Frage ist dann immer, was es für die späteren Therapielinien bedeutet, wenn wir das so früh einsetzen.

Es hat mich etwas erstaunt, Frau Lüftner, dass Sie gesagt haben, es gibt keine Evidenz. Es gibt schon die Evidenz aus der KEYNOTE 826, in die Patientinnen eingeschlossen wurden, die nach einer Radiochemotherapie ein Rezidiv hatten, wo man einen deutlichen Überlebensvorteil aus der Kombination von Pembrolizumab plus Chemotherapie versus Chemotherapie gesehen hat. Es ist für uns die Frage, welchen Einfluss das dann auf diesen OS-Endpunkt hat. Da sehen wir schon, dass das aus der Studie – – So hatte ich damals auch die Anhörung und die Stellungnahmen wahrgenommen, dass man diesen Vorteil gesehen hat. Der G-BA hat einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen, auch wenn sich das jetzt in der S3-Leitlinie so noch nicht niedergeschlagen hat.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Nink. – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich verstehe das schon. Der Punkt ist nur, wir haben den einen Legosteine, und dann haben wir den anderen Legosteine, aber wir haben die Legosteine noch nicht zusammengebaut, und das funktioniert an dieser Stelle einfach nicht. Im Sinne der Patientenführung muss ich darauf hinarbeiten, dass ich kein Rezidiv oder ein möglichst spätes Rezidiv habe. Ich kann nicht argumentieren, dass ich im Rezidiv dann eine Immuntherapie herausziehe, und für die Sequenz, nämlich von dem mutmaßlich hoffentlich kurativen Ansatz in die Firstline, gibt es einfach keine Daten. Wir wissen, diese Patientinnen rezidivieren leider Gottes üblicherweise früh, gerade dann bei einem kurzen rezidivfreien Intervall oder vielleicht sogar unter laufender Therapie. Wir müssen es am Anfang einsetzen. Danach, wenn sie rezidiviert, sind die Messen gesungen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, methodisch geht es hier um das, was wir schon öfter mit Ihnen diskutiert haben, nämlich um die mittlere Überlebenszeit gegen die Überlebensrate. Das, was wir damals bei der ersten KEYNOTE-Studie diskutiert haben, die Sie zitierten, war eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um acht Monate. Das war ein hochsignifikanter Unterschied. Das hatten Sie auch so berechnet. Trotzdem ist es eine Verlängerung nur um acht Monate. Ich denke, dass wir in der Situation wie hier, wo es um kurativ geht, nicht über die mediane Überlebenszeit als Schwerpunkt reden sollten, sondern über die Überlebensrate nach einer Landmark-Analyse, zum Beispiel nach drei Jahren. Das ist das, was uns am meisten beeindruckt, weil die Überlebensrate signifikant höher liegt. Ich weiß, dass das methodisch schwieriger ist bei denen, wo es eine insgesamt relativ gute mittlere Überlebenszeit gibt. Trotzdem glaube ich, dass das patientengedacht ist. Die

Überlebensrate ist der wichtigere Punkt. Das geht in meine vorherige Argumentation der Kuration hinein.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Professor Wörmann. – Frau Nink haben Sie eine Nachfrage, oder ist das okay?

Frau Nink: Vielen Dank. Ich glaube, wir haben das jetzt zu Ende diskutiert.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke schön. – Herr Schmidt.

Herr Schmidt: Vielleicht nur als Gedanke: Frau Müller hat gesagt, 2023 war die Nutzenbewertung. Es ist nicht so, dass vor 2025 keine Empfehlungen vorgelegen hätten, sondern wir hatten bereits 2023 im Rahmen einer europäischen Leitlinie Empfehlungen aus der ESTRO, und seit 2024 liegen auch über die NCCN entsprechende Empfehlungen für die Folgetherapie vor.

Vielleicht noch zu einem anderen Komplex, wenn wir hier durch sind, zum PD-L1-Status. Dazu hat Herr Wörmann schon ausgeführt. Sie haben gesagt, in Bezug auf Biomarker können wir aus den Daten, die aktuell vorliegen, die recht unreif sind, nichts ableiten. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen? Wir haben uns das im EPAR angeschaut und gesehen, dass für die Population CPS kleiner 1 hier kein signifikanter Vorteil besteht. Ich weiß nicht genau, wohin Ihre Aussage zielte. Vielleicht können Sie die Daten für uns noch einmal einordnen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Schmidt. – Wer möchte? – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde es gerne übergeordnet beantworten. Wir haben es bei einzelnen Tumorentitäten, dass manchmal die PD-L1-Expression ein prognostischer bzw. prädiktiver Faktor ist – es ist wahrscheinlich beides – und an anderen Stellen nicht. Das haben wir zum Beispiel – das ist mir immer sehr nahe – beim Mammakarzinom auch. Die PD-L1-Expression mag sich im zeitlichen Verlauf ändern. Insofern verstehe ich das, aber es ist nun einmal dann auch gepowert, denke ich, auf die Gesamtgruppe. Das wundert mich nicht. Wir haben einfach unterschiedliche Situationen mit unterschiedlichen prognostisch prädiktiven Faktoren bei der PD-L1-Expression.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Schmidt, ist das soweit okay?

Herr Schmidt: Ja. Herr Wörmann meldet sich schon. Dann würde ich gern noch etwas dazu sagen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): So machen wir das. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das Hauptproblem mit PD-L1 ist, dass es kein binärer Marker ist. Bei PD-L1 gibt es ein Kontinuum in der Expression. Wir haben das mit Ihnen bei diesen Markern von 10 Prozent intensiver diskutiert. Da gab es Indikationen, bei denen es bei über 10 Prozent einen Unterschied gab und unter 10 Prozent nicht, und biologisch macht das Unterscheiden von 9 und 11 Prozent keinen Sinn. Wenn wir drei unterschiedliche Pathologen haben, würde das unterschiedlich aussehen. Ich bin eher unglücklich darüber, dass andere Marker noch nicht ausreichend gut evaluiert worden sind. Bei dieser Art von Tumor geht es um die Mikrosatelliteninstabilität, also um weitere Marker, die insgesamt eine Immunantwort fördern und bei denen ein Immuncheckpoint-Inhibitor eine höhere Chance hat, das durch seine Therapie zu fördern. Ich glaube, dass man in diesen Studien deutlich komplexer denken sollte. Das kann ich nachträglich nicht machen, weil es nicht meine Studie war.

Aber dass jetzt in einer Studie 1 Prozent gut herauskommt und in der anderen nicht, das darf nicht anders sein, denn es geht nicht um einen Abschaltmechanismus. Es ist ein Kontinuum der Expression. Da hängt es sogar davon ab, an welcher Stelle man biopsiert hat. Das ist so beim Lungenkarzinom. Wenn ich an zwei verschiedenen Stellen biopsiere, bekomme ich

unterschiedliche Ergebnisse heraus. Das macht aber biologisch auch keinen anderen Sinn. Es ist so. Außerdem brauchen wir eine bestimmte Anzahl von Molekülen auf der Oberfläche, 100.000 Moleküle, damit eine Expression überhaupt da ist. Wenn ich weniger habe, dann sagt der Pathologe, das ist negativ. Auch das ist biologisch nicht plausibel, ist aber jetzt im Rahmen der Formalisierung dieser Verfahren so eingeführt worden. Deshalb bin ich über das Ergebnis nicht erstaunt.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Schmidt, wollten Sie da noch nachfassen?

Herr Schmidt: Ja, vielleicht noch zu Frau Lüftner: Klar, das war hier nicht präspezifiziert, aber das war in der Folgelinie auch nicht so. Ich habe die EPARs dazu nebeneinander gelegt. Die EMA hat in der Folgelinie auch dargelegt, dass es biologisch plausibel ist, dass sich hier die Ansprechraten unterscheiden. Die Population damals im metastasierten Stadium war für CPS1 sehr klein. Da ist eine Handvoll mehr Patienten eingeschlossen als jetzt hier. Aber das erklärt für mich nicht grundsätzlich, warum die EMA hier zu einer anderen Entscheidung gekommen ist. Die Ereignisraten sind unterschiedlich. Die Daten sind in der metastasierten Situation etwas reifer gewesen, kann man sagen. Aber die EMA hat damals auch noch Ergebnisse aus einer anderen KEYNOTE-Studie herangezogen und ist im Ergebnis dazu gekommen, dass man hier entsprechend des PD-L1-Status quasi die Zulassung differenzieren kann. Ich weiß, wir reden jetzt nicht über die Entscheidung der EMA, aber für uns erschienen die Datensituationen hier sehr vergleichbar im Vergleich mit der Folgelinie, sodass es uns schon überrascht, dass man hier nicht nach dem Status differenziert hat. Vielleicht an der Stelle die Rückfrage an den pU: Wie ist der CPS-Status in der Studie erhoben worden und zu welchem Zeitpunkt?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Schmidt. – Frau Lüftner hat sich gemeldet, danach Frau Steinmetz von MSD und anschließend Frau Müller.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich will noch einmal in das gleiche Horn stoßen wie Herr Wörmann. Wir sind mit unserem CPS oder mit dem ganzen PD-L1-Status einfach schlecht. Wir bräuchten einen kombinierten Score aus tumorinfiltrierenden Lymphozyten, Subpopulationen, Tumor Mutational Burden, PD-L1-Status – haben wir aber nicht. Der PD-L1-Status gibt uns keine perfekte Diskriminierung, er ist eine longitudinale und auch flexible Größe. Wir bräuchten etwas Besseres, das haben wir aber nicht.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke. – Frau Steinmetz von MSD.

Frau Dr. Steinmetz (MSD): Ich möchte auch nochmal kurz einordnen: In der Studie selbst war der CPS nicht als Subgruppe präspezifiziert. Es handelte sich hier um Post-hoc-Analysen, und in den angesprochenen Analysen, die im EPAR vorliegen, sehen wir konsistente Ergebnisse. Zudem sind das in der KEYNOTE A18 sehr kleine Populationen. Wir sprechen hier von unter 5 Prozent der Patienten, die ein $CPS \geq 1$ hatten.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe dazu auch eine Frage: Das IQWiG hat in seiner Abschätzung zum Verzerrungspotenzial gesagt, dass mehr als 90 Prozent der Patientinnen Tumoren hatten, die PD-L1-exprimierten. Vorbehaltlich der eingeschränkten Aussagekraft dieses einen Markers alleine und der anderen Probleme, die hier aufgeworfen wurden: Ist das so korrekt – die Frage geht an den pU – und wenn das korrekt ist, mit welchem Cut-off?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Müller. – Wer möchte vom pU darauf antworten? – Frau Steinmetz.

Frau Dr. Steinmetz (MSD): Wir haben Zahlen $CPS < 1$ sind kleiner als 5 Prozent in der Studie. $CPS < 10$ – das ist, denke ich, auch die angesprochene Zahl vom IQWiG – sind kleiner 10 Prozent. Da kommen wir, denke ich, dann auf diese 90 Prozent der Patienten, die das IQWiG in der Nutzenbewertung genannt hat.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Steinmetz. – Frau Müller, haben Sie dazu eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Nein, eigentlich nicht. Worauf sich das IQWiG bezog, ist sozusagen der Cut-off von 10. Okay, das heißt, der allergrößte Teil. Man hätte mit einer differenzierten Auswertung nur auf dieser Grundlage wahrscheinlich auch nicht so viel sagen können. Das wären dann 60 Patienten oder so. Es ist einfach schwer, da etwas zu sagen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke schön. – Frau Nink, Sie können aber trotzdem etwas dazu sagen.

Frau Nink: Ja, ich wollte kurz ergänzen: Dass wir uns auf den Wert $CPS \geq 1$ bezogen – das finden Sie auch in den Patientencharakteristika der Studie, die in der Bewertung abgebildet sind – lag daran, dass sich die Zulassung in der nächsten Therapielinie für Pembrolizumab genau auf diesen Cut-off bezieht. Wir haben in der Folgetherapiesituation eingeschätzt, ob diese Therapie für die Patientin infrage kommen würde. Das würde sie nur, wenn hier ein $CPS \geq 1$ vorliegen würde; um das einzusortieren.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank. Habe ich Sie jetzt abgeschnitten, Frau Nink? Nicht, dass da noch irgendetwas fehlt?

Frau Nink: Ich hätte noch eine weitere Frage zu einem anderen Thema.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Ja. gerne.

Frau Nink: Ich weiß nicht, ob die Diskussion abgeschlossen war.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Einen Moment, bitte. – Frau Lüftner, wollten Sie dazu noch etwas sagen?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Nur ganz kurz: Ein CPS von 1 oder irgendein anderer Cut-off kann bei unterschiedlichen Therapiesituationen etwas Unterschiedliches bedeuten. Deshalb ist der Transfer von der einen in die andere Situation nicht weiterführend. Ich verstehe, dass man das im Kopf hat, aber es ist wohl nicht das Gleiche. Das hat auch etwas mit Resistenzentwicklung zu tun.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke. – Frau Nink.

Frau Nink: Vielleicht noch als Ergänzung dazu: Es ging uns nur darum, abzuschätzen, ob diese Therapie gemäß Zulassung für die Patientin basierend auf der Zulassung infrage kommen würde. Was das für die individuelle Patientin bedeutet, muss man sowieso anschauen. Aber es ging darum, das einzusortieren.

Ich hätte noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer zum Thema unerwünschte Ereignisse: Sie haben mit Ihrer Stellungnahme Daten zu unerwünschten Ereignissen nachgereicht. Das sind jetzt Ereigniszeitanalysen. Wir hatten in der Dosierbewertung beschrieben, weil wir unterschiedliche Beobachtungsdauern haben, dass wir hier Ereigniszeitanalysen benötigen. Die haben Sie jetzt nachgeliefert. Sie haben allerdings keine Subgruppenanalysen zu diesen Ereigniszeitanalysen geliefert. Daher die Frage: Warum haben Sie die nicht mitgeliefert, und könnten Sie sie nachliefern?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Nink. – Frau Müller wollte noch zu dem Thema von eben etwas sagen. Dann würden wir zu dem pharmazeutischen Unternehmer kommen. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Wir springen ein wenig hin und her. Ich finde auch interessant, was Frau Nink gesagt hat. Ich habe das jetzt so verstanden: Das IQWiG hat anhand eines bestimmten Cut-Offs, in dem Fall 1 Prozent, in dieser ganz frühen kurativen Situation extrapoliert, ob nach Rezidivmetastasierung usw. möglicherweise eine Folgetherapie infrage gekommen wäre. Von Ihnen, Frau Lüftner, habe ich das eben so verstanden, dass die Tatsache, dass zu Beginn diese Expression ausliegt, nur eingeschränkt auf die Frage übertragbar ist, ob in der Rezidiv-

Situation überhaupt die Situation vorliegt, dass man also praktisch nicht die mögliche Eignung für eine Folgetherapie aus dem Status ganz zu Beginn einschätzen könnte. Ist das richtig, oder habe ich das falsch verstanden?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ja. Ein PD-L1-Status zu unterschiedlichen Zeitpunkten mag unterschiedliches bedingen und bedeuten. Das haben wir durchaus öfters; hat also eine andere prädiktive Bedeutung.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Lüftner. – Dann kommen wir zu der anderen Frage, die sich an den pharmazeutischen Unternehmer richtete. Frau Steinmetz.

Frau Dr. Steinmetz (MSD): Sie haben korrekt angemerkt, wir haben die Ereigniszeitanalysen zu den unerwünschten Ereignissen in der Stellungnahme nachgereicht, die Subgruppenanalysen dazu nicht. Um das vielleicht einzuordnen: In den Subgruppenanalysen sehen wir generell in der Studie KEYNOTE A18 sehr wenig positive Testungen. Das heißt die Frage, ob diese Ereigniszeitanalysen in den Subgruppen tatsächlich unterschiedliche Ergebnisse bringen würden, das würden wir an dieser Stelle nicht erwarten. Die Unsicherheit, die in der Nutzenbewertung beschrieben wurde, sehen wir primär relevant für die Gesamtraten. Deshalb haben wir diese inklusive der zusätzlichen Analyse nach SOC und PT dargestellt.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Steinmetz. – Frau Nink, Sie möchten noch nachfragen?

Frau Nink: Ja gut, ich meine, Sie haben richtig beschrieben, dass wir bisher in der Studie keine Effektmodifikationen gesehen haben, aber ob das jetzt für diese Analysen so ist, dafür müsste man sich die anschauen. Daher die Frage, würden Sie die nachliefern oder nicht?

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Steinmetz?

Frau Dr. Steinmetz (MSD): Wir sehen keinen Mehrwert darin, die Analysen nachzureichen. Wir sehen konsistente Ergebnisse in den Ereigniszeitanalysen und in den relativen Risiken, die wir initial im Dossier eingereicht haben und erwarten das auch für die Subgruppenanalysen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die letzte Aussage des Unternehmens kommentiere ich nicht. Grundsätzlich sind mehr Daten für uns immer hilfreich. Was ich eigentlich sagen wollte, ist, dass die Anzahl der CPS-negativen Patientinnen in den Studienarmen bei 4,7 und 6,6 Prozent der Patientinnen lag. Es ist eine sehr kleine Gruppe, an der Grenze von 5 Prozent. Da muss man sich überlegen, ob es komplett eine relevante Untergruppe ist. Ich finde die Diskussion spannend, aber es betrifft 95 Prozent der hier behandelnden Patientinnen nicht.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Wörmann, können Sie den Prozentsatz noch einmal nennen? Bei mir kam er eben nur abgehakt an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Verumarm sind 4,7 Prozent der Patientinnen CPS-1-positiv gewesen, also über 1 Prozent, und 6,6 Prozent im Kontrollarm.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Herr Schmidt.

Herr Schmidt: Vielleicht noch als Kommentar zu Herrn Wörmann: Der Anteil mag gering gewesen sein, und das war er auch in der Folgelinie, die wir mit der KEYNOTE 826 schon bewertet haben. Aber es gibt inzwischen Publikationen, die sich damit auseinandersetzen, ob der CPS-Status unter 1 für diese Anwendungsgebiete wirklich so gering ist. Es liegen auch andere RCTs vor, die von deutlich höheren Anteilen ausgehen, die bis zu 36 Prozent reichen. Was Herr Wörmann gesagt hat, ist in Bezug auf die Studie, die vorliegt, richtig, aber es ist, glaube ich, immer noch offen, ob das für das ganze Anwendungsgebiet tatsächlich so zu sehen ist, weil es hier epidemiologische Daten nicht zu geben scheint.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe noch eine Frage zur Relevanz der chinesischen Kohorte und den Daten. Ich weiß nicht, ob das schon Thema war. Das würde uns interessieren. Der pU sagte, dass keine separaten Analysen vorgelegt werden. Wir haben in der Studie KEYNOTE A18 35 Prozent asiatisch. Können Sie etwas zur Relevanz dieser Population sagen? Unterscheiden sich diese? Vielleicht von den Experten. Das wäre unsere Frage.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Zunächst Frau Steinmetz und dann Herr Professor Wörmann.

Frau Dr. Steinmetz (MSD): Ganz kurz zur Einordnung: Es gab keine separate chinesische Kohorte. Das hatten Sie, Frau Teupen, angesprochen. Ich möchte das noch einmal unterstreichen. Zudem haben wir auch keine relevante Effektmodifikation nach Region gesehen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kleine Bitte an Herrn Schmidt: Diese Daten von bis zu 36 Prozent negativen Patientinnen in den Stadien 3 und 4 oder metastasiert refraktär kenne ich nicht. Können Sie mir die zukommen lassen? Ich möchte auch dazulernen. Ich kenne die frühen Stadien, die passen hier aber nicht hin.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Herr Schmidt nickt. Das wird hinter den Kulissen stattfinden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Danke.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Gibt es weitere Fragen? – Wir haben das intensiv erörtert. Ich sehe keine weiteren Fragen. Damit kommen wir zum Ende der Anhörung. Der pharmazeutische Unternehmer hat jetzt Gelegenheit, die wesentlichen Punkte dieser Anhörung aus seiner Sicht zusammenzufassen. Sie haben das Schlusswort. Wer möchte? – Frau Frénoy.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank für diese sehr umfangreiche Diskussion. Wir konnten viele Themenkomplexe bearbeiten und hoffentlich auch viele Fragestellungen erläutern und klären. Zum medizinischen Bedarf: Ich glaube, es wurde von den Klinikern sehr klar gesagt, wir haben es hier mit einer Gruppe von Patientinnen zu tun, zum Teil noch jungen Patientinnen, die beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom wirklich neue Therapieansätze brauchen. Die Patientinnen können nicht mehr operiert werden. Sie haben zurzeit Radiochemotherapie als Standard zur Verfügung, und die Immuntherapie, die wir diesen Patientinnen nun zur Verfügung stellen, bringt eine neue Chance auf Heilung, die wir in dieser Anhörung sehr umfänglich besprochen haben. Das möchten wir noch einmal betonen.

Wir haben uns viel zum Thema Kuration ausgetauscht und konnten von den Klinikern sehr deutlich hören, was sie hier erzielen, ist eine Kuration. Sie wollen die Rezidive so weit wie möglich aus dem Weg räumen und verspäten, denn ein Rezidiv bedeutet den Übergang in die palliative Situation, und das wollen wir bei diesen Patientinnen nicht. Wir wollen nicht in die palliative Situation übergehen, wir wollen bei dem kurativen Ansatz bleiben. Es wurde sehr klar unterstrichen, dass dieses kurative Potenzial, das wir hier bringen, den Patientinnen etwas Neues und Zusätzliches bringt.

In diesem Zusammenhang konnten wir klären, warum wir uns in einem anderen Ansatz befinden als die KEYNOTE 826, die umfänglich angesprochen wurde. Es sind zwei unterschiedliche Situationen, die nicht zu verwechseln sind. Noch einmal: Wir befinden uns hier in der kurativen Situation, in der 826 in der palliativen Situation. Diese zwei unterschiedlichen Situationen sollten nicht verwechselt werden.

Zu den Folgetherapien, die wir klären konnten: Die Entscheidung bleibt allein beim Prüfarzt. Welche Folgetherapie den Patientinnen zur Verfügung gestellt werden sollte, bildet die Versorgungsrealität zum Zeitpunkt der Studie ab.

Aus unserer Sicht sind die Daten der KEYNOTE A18, die wir vorgelegt haben, vollständig und aussagekräftig, und mit den Daten in unserem Dossier ist es möglich, den Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit abzuleiten. Zu den Daten an sich ist zu betonen, die Daten an sich sind eindeutig, und wir haben es von den Klinikern gehört, Sie sehen es selbst, wir konnten in der Studie ein Drittel weniger Todesfälle sehen. Es ist ein erheblicher Überlebensvorteil, den wir in der KEYNOTE A18 zeigen können. Darüber hinaus reduziert die Kombination aus Chemotherapie und Pembrolizumab das Risiko des Scheiterns der kurativen Therapie und den Übergang in ein palliatives Setting um etwa 45 Prozent. Das ist sehr wichtig zu betonen. Dieses Drittel weniger Todesfälle sind ein erheblicher Überlebensvorteil, den wir in dieser Studie sehen konnten. Somit sehen wir in der Gesamtschau weiterhin einen erheblichen Zusatznutzen für die Patientinnen in diesem Anwendungsgebiet mit dieser Therapie. – Wir bedanken uns beim Unterausschuss und wünschen Ihnen weiterhin gute Beratungen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Frau Frénoy. Damit haben wir eine Punktlandung geschafft, unsere vorgesehene Sitzungszeit eine Stunde haben wir genau passend erfüllt. Vielen Dank an alle Beteiligten, insbesondere die Kliniker, für die intensiven Auskünfte an dieser Stelle. Der Unterausschuss wird die heute diskutierten Punkte erörtern und in die Bewertung einbeziehen. Damit schließe ich die Anhörung. Ich wünsche Ihnen eine schöne Woche und bis demnächst, vielleicht sogar gleich bei der nächsten Anhörung. Bis dahin alles Gute.

Schluss der Anhörung: 11:00 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2024-B-260-z Pembrolizumab

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

Pembrolizumab

[Behandlung von Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Operation
Radiotherapie

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Anwendungsgebiet laut Zulassung: 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.
Bleomycin L01DC01 BLEO-cell	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: - Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals, äußeren Genitalien und Zervix
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet in Kombination mit einer Strahlentherapie zur Behandlung des Zervixkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-260z (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. November 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	14
3.3 Leitlinien.....	23
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	40
Referenzen	42

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BRT	Bioresonanztherapie
CASP	Critical Appraisal Skills Program
CCRT	chemoradiotherapy
ChT	Chemotherapy
DFS	Disease free survival
EBRT	External Beam Radiotherapy
ECRI	Emergency Care Research Institute
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GTV	Gross tumour volume
HDR	high dose rate
HR	Hazard Ratio
HRCTV	High risk clinical target volume
IGABT	Image-guided adaptive brachytherapy
IMRT	intensity modulated radiotherapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRCTV	Intermediate risk clinical target volume
KI	Konfidenzintervall
LACC	locally advanced cervical cancer
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
NACT	neoadjuvant chemotherapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PDR	pulse dose rate
PFS	Progression free survival
PRO	prospective cohort
RCT	randomized controlled trial

RET	retrospective cohort
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
SCT	single-arm clinical trial
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Patientinnen im FIGO 2014 Stadium III-IVA mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom, die noch keine definitive Therapie erhalten haben.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 03.05.2023 durchgeführt, die folgenden am 15.01.2024 und 17.10.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2837 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt acht Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Kokka, F. et al., 2022 [3].

Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer.

Fragestellung

To determine whether hysterectomy, in addition to standard treatment with radiotherapy or chemotherapy, or both, in women with LACC (Stage IB2 to III).

Methodik

Population:

- women with LACC International FIGO Stages IB2 to III

Intervention/Komparator

- hysterectomy in combination with neoadjuvant, concurrent or adjuvant therapy versus non-surgical interventions:
 - Hysterectomy (radical) with NACT versus chemoradiotherapy alone.
 - Hysterectomy (simple or radical) with NACT versus radiotherapy alone.
 - Hysterectomy (simple or radical) with radiotherapy versus radiotherapy alone.
 - Hysterectomy (simple or radical) with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone.
 - Hysterectomy (radical) with chemoradiotherapy versus internal radiotherapy (brachytherapy) with chemoradiotherapy.
 - Hysterectomy (radical) with chemoradiotherapy versus hysterectomy (radical) with NACT versus chemoradiotherapy alone.

Endpunkte:

- OS, PFS, DFS, Quality of life measures, Severe adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE via Ovid, Embase via Ovid, LILACS, trial registries and the grey literature up to 3 February 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

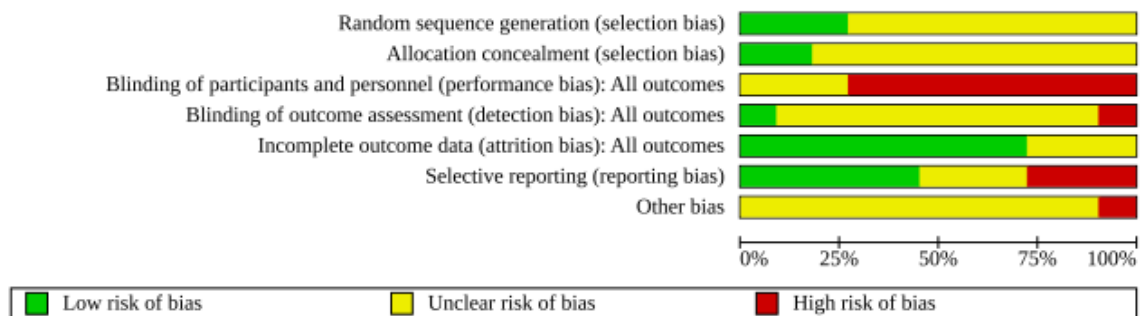
- 11 RCTs (2683 women) of varying methodological quality. This update identified four new RCTs and three ongoing RCTs.

Charakteristika der Population/Studien:

- The included studies compared: hysterectomy (simple or radical) with radiotherapy or chemoradiotherapy or neoadjuvant chemotherapy (NACT) versus radiotherapy alone or chemoradiotherapy (CCRT) alone or CCRT and brachytherapy. There is also one ongoing study comparing three groups: hysterectomy with CCRT versus hysterectomy with NACT versus CCRT.

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

Note: There were two comparison groups for which it was possible to do a meta-analysis

- Hysterectomy (radical) with NACT versus chemoradiotherapy alone (3 trials included 1364 women)

Patient or population: women with locally advanced cervical cancer

Settings: outpatient

Intervention: NACT + hysterectomy

Comparison: CCRT

Outcomes	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Overall survival	HR 0.94 (0.76 to 1.16)	1253 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate^a	I ² = 0%
Median follow-up 58.5–98.4 months in the 2 trials				
DFS	HR 1.38 (1.02 to 1.87)	633 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low^b	—
Median follow-up 58.5–98.4 months in the 2 trials				
	5-year DFS in the NACT + surgery group was 57% vs 65.6% in the chemoradiotherapy group (P = 0.021)	620 (1 RCT)		
Quality of life	—	—	—	Not reported.
SAEs and toxicity	SAEs	198	⊕⊕⊕⊕ Very low^c	—
	In first trial, there were no toxic deaths reported.	(1 RCT)		
	198 SAEs occurred: 145 in the NACT + surgery arm vs 53 in the CCRT arm.	114 (1 RCT)		
	In the second trial there were 114 grade 3 or 4 SAEs: 92 in the NACT + surgery arm vs 22 in the CCRT arm			
	Toxicity	114		
	In 1 trial, NACT + surgery group, compared with the chemoradiotherapy group, there was a lower rate of rectal (5.7% with NACT + surgery vs 13.3% with chemoradiotherapy; P = 0.002), bladder (2.8% with NACT + surgery vs 7.3% with chemoradiotherapy; P = 0.017), and vaginal (19.9% with NACT + surgery vs 36.9% with chemoradiotherapy; P = 0.001) toxicity occurring or persisting 90 days after treatment completion. However, 24 months after treatment completion, there was no difference in rectal and bladder toxicities between groups, whereas vaginal toxicity continued to occur at a lower rate in the	(1 RCT)		

NACT + surgery group (12.0% with NACT + surgery vs 25.6% with chemoradiotherapy; $P = 0.001$).

Treatment-related morbidity 111
(1 RCT)
No treatment-related deaths in either chemoradiotherapy or NACT + surgery arm. Overall, 89% of participants in the chemoradiotherapy arm and 73% in the NACT + surgery arm had complications, with 18% in NACT + surgery arm experiencing recurrence and requiring adjuvant radiotherapy.

CI: confidence interval; **CCRT:** concurrent chemoradiotherapy; **DFS:** disease-free survival; **HR:** hazard ratio; **NACT:** neoadjuvant chemotherapy; **SAE:** serious adverse event.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

^aDowngraded one level due to concerns regarding the uncertainty of risk of bias in individual trials and only two trials in meta-analysis (although it is arguable whether the number of included participants represented relatively sparse data).

^bDowngraded two levels due to risk of bias and sparse data.

^cDowngraded three levels due to incomplete and poor reporting of important adverse events and toxicities, sparseness of data and risk of bias concerns.

- Hysterectomy (simple or radical) with neoadjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone (3 studies)

Patient or population: women with locally advanced cervical cancer

Settings: outpatient

Intervention: neoadjuvant chemotherapy + radical hysterectomy

Comparison: radiotherapy alone

Outcomes	Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Overall survival Median follow-up 39–60 months in the 3 trials	HR 0.71 (0.55 to 0.93)	571 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate^a	—
Disease- or progression-free survival Median follow-up 39–60 months in the 3 trials	HR 0.75 (0.53 to 1.05)	571 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate^a	There were varying definitions of disease- and progression-free survival. However, we did not consider this merited further

				downgrading to low-certainty evidence.
Quality of life	—	—	—	Not reported.
Severe adverse events and toxicity	<i>Acute severe toxicity</i>	118	⊕⊕⊕⊕ Low^b	—
	RR 1.32 (0.47 to 3.71)	(1 RCT)		
	<i>Long-term severe complications</i>	409		
	RR 0.86 (0.49 to 1.50)	(1 RCT)		
	<i>Severe late toxicity</i>	118		
	RR 0.60 (0.27 to 1.34)	(1 RCT)		

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

^aDowngraded one level due to concerns regarding the uncertainty of risk of bias in individual trials.

^bDowngraded two levels due to incomplete and poor reporting of important adverse events and toxicities and sparseness of data.

- Hysterectomy (simple or radical) with radiotherapy versus radiotherapy alone (1 study, 374 women)

Patient or population: women with locally advanced cervical cancer

Settings: outpatient

Intervention: radiotherapy + hysterectomy (simple or radical)

Comparison: radiotherapy alone

Outcomes	Relative effect (95% CI)	No of participants	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Overall survival	HR 0.89 (0.61 to 1.29)	256	⊕⊕⊕⊕ Low^{a,b}	12 participants in each regimen (10% with radiotherapy + hysterectomy vs 9% with radiotherapy) were lost to follow-up by 5 years.
Median follow-up 9.6 years		(1 RCT)		
Progression-free survival	HR 0.77 (0.54 to 1.10)	256 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low^{a,b}	12 participants in each regimen (10% with radio-



Median follow-up 9.6 years				therapy + hysterectomy vs 9% with radiotherapy) were lost to follow-up by 5 years.
Tumour-free actuarial survival at 5 years	5-year, tumour-free actuarial survival for women with Stage IB was 80% in the preoperative radiotherapy + hysterectomy group and 89% in the radiotherapy group. In Stage IIA, these rates were 79% in the preoperative radiotherapy + hysterectomy group and 56% in the radiotherapy group.	118 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{a,b,c}	—
Quality of life	—	—	—	Not reported.
Severe/serious adverse events	1 trial stated that both treatment programmes were well tolerated and there were no differences between groups in adverse effects. There were 18/129 women with a grade 3 or 4 adverse effect in the radiotherapy + hysterectomy group and 19 cases in 18/121 women of severe adverse effects in the radiotherapy group. In another trial, only 1/48 (2%) women with Stage IB disease experienced a severe complication (grade 3) in the radiotherapy + hysterectomy group (ureteral stricture) whereas 5/40 experienced severe complications in the radiotherapy group (including rectovaginal fistula, vesicovaginal fistula, ureteral stricture and pelvic infection) ($P > 0.05$). Similarly in women with Stage IIA disease, 5/14 (40%) women experienced a severe complication in the radiotherapy + hysterectomy group (including proctitis, rectal stricture, small bowel stricture and ureteral stricture) whereas only 1/16 women experienced a severe complication in the radiotherapy group (rectal stricture) ($P > 0.05$).	374 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Relative effect measures were not presented due to the crude combining of adverse events or sparse data, or both.

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RCT: randomised controlled trial.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

^aDowngraded one level due to sparse data leading to imprecision.

^bDowngraded one level due to small number of trials and a lack of representation.

^cDowngraded one level due to inadequate reporting of results.

- Hysterectomy (simple or radical) with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone (2 studies)

Patient or population: women with locally advanced cervical cancer

Settings: outpatient

Intervention: chemoradiotherapy + hysterectomy (simple or radical)

Comparison: chemoradiotherapy alone

Outcomes	Relative effect	No of participants	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Overall survival Median follow-up 3.8 years	Overall survival was inadequately reported and it was not possible to calculate a hazard ratio. Overall survival time in the chemoradiotherapy + hysterectomy group was 6–40 months, median survival time was 23 months, and 3-year survival rate was 82.7%. Total survival time in the chemoradiotherapy group was 5–41 months, median survival time was 22.5 months and 3-year survival rate was 81.8%. Trial authors reported differences between arms were not statistically significant ($P = 0.56$).	102 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low^{a,b}	—
Progression or event-free survival Median follow-up 3.8 years	Progression-free survival was inadequately reported in both trials and it was not possible to calculate a hazard ratio. In 1 trial, progression-free survival time in the chemoradiotherapy + hysterectomy group was 3–40 months, median survival time was 23 months and 3-year survival rate was 73.1%. The progression-free survival time in the chemoradiotherapy alone group was 5–41 months, median survival time was 22 months and 3-year survival rate was 64.8%. There was no significant difference between arms ($P = 0.76$). Another trial included 61 women and compared chemoradiotherapy + simple or radical hysterectomy vs chemoradiotherapy alone. There was no difference in 3-year event-free (death) survival rate (86% in the chemoradiotherapy + hysterectomy group vs 97% in the chemoradiotherapy alone group; log rank $P = 0.15$).	163 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low^{a,b}	—
Quality of life	—	—	—	Not adequately reported.
Severe/serious adverse events	—	—	—	Not adequately reported.

RCT: randomised controlled trial.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

^aDowngraded two levels due to sparse data leading to imprecision.

^bDowngraded one level due to small number of trials and a lack of representation.

- Hysterectomy (simple or radical) with chemoradiotherapy versus internal radiotherapy (brachytherapy) with chemoradiotherapy (1 study, 211 women)

Patient or population: women with locally advanced cervical cancer

Settings: outpatient

Intervention: chemoradiotherapy + hysterectomy (simple or radical)

Comparison: chemoradiotherapy alone

Outcomes	Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Overall survival Median follow-up 3 years	HR 0.65 (95% CI 0.35 to 1.21)	211 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	—
Progression or event-free survival Median follow-up 3 years	HR 0.70 (95% CI 0.31 to 1.34)	211 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	—
Quality of life	—	—	—	Not reported.
Severe late complications	There was no difference in the proportion of women with severe late complications in the brachytherapy and radical hysterectomy groups ($P = 0.53$). There were 4 cases of grade 3 or 4 proctitis in the brachytherapy group vs 2 cases in the radical hysterectomy group; 3 cases of severe cystitis in the brachytherapy group vs 0 in the radical hysterectomy group; 0 cases of grade 3 or 4 hydronephrosis in either group. Of the 211 participants, chemoradiotherapy with cisplatin and gemcitabine appeared to be reasonably well tolerated, although nearly a third of women experienced severe neutropenia (most grade 3). Of the 86 women who received a radical hysterectomy, the number of intraoperative and early surgical complications appeared to be reasonably low, with bleeding (9/86) being the most common.	211 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	—

CI: confidence interval; RCT: randomised controlled trial.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

^aDowngraded one level due to sparse data leading to imprecision.

^bDowngraded one level due to small number of trials and a lack of representation.

Fazit der Autoren

From the available RCTs, we found insufficient evidence that hysterectomy with radiotherapy, with or without chemotherapy, improves the survival of women with LACC who are treated with radiotherapy or CCRT alone. The overall certainty of the evidence was variable across the different outcomes and was universally downgraded due to concerns about risk of bias. The certainty of the evidence for NACT and radical hysterectomy versus radiotherapy alone for survival outcomes was moderate. The same occurred for the comparison involving NACT and hysterectomy compared with CCRT alone. Evidence from other comparisons was generally sparse and of low or very low-certainty. This was mainly based on poor reporting and sparseness of data where results were based on single trials. (...).

3.2 Systematische Reviews

Ronsini, C. et al., 2024 [8].

Locally Advanced Cervical Cancer: Neoadjuvant Treatment versus Standard Radio-Chemotherapy-An Updated Meta-Analysis.

Fragestellung

to provide a solid overview of the topic, focusing on the oncological outcomes of LACC patients undergoing standard treatments compared to adjuvant surgery after CCRT or NAC.

Methodik

Population:

- patients treated for local advanced cervical cancer FIGO 2009 stage IB2-IVA, with or without nodal involvement, or **FIGO 2018 stage IB3-IVA**

Intervention:

- Siehe Ergebnisteil

Komparator:

- Siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- OS, DFS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed database and Embase database was performed in April 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 studies matched the inclusion criteria and were included in the metaanalysis. Of those, 16 were comparative studies between CCRT and CCRT followed by surgery, and nine compared CCRT with NACT followed by surgery. → Hinweis FBMed: Die markierten Studien sind prospektive/randomisierte Studien.
- One study being included, the one by Shanmugam S. et al., showed data from both comparison groups. → Hinweis FBMed: Diese Studie war zum Zeitpunkt der Erstellung des CR noch nicht abgeschlossen.

Charakteristika der Population/Studien:

Comparative Studies						
Name	Country	Study Design	Study Year	FIGO Stage	N of Participant (NADJ)/CCRT	Mean FUP * Months
Albert A., 2019 [18]	USA	Retrospective Case-Control Monocentric Study	2010–2014	IB2 IIA	1546 (139/1407)	33.3
Cetina L., 2013 [19]	Mexico	Prospective Case-Control Monocentric Study	2004–2009	IB2 IIA2 IIB	211 (111/100)	36
Cetina L., 2009 [20]	Mexico	Retrospective matched Control Monocentric Study	1999–2003	IB2 IIA IIB	140 (40/100)	29
Chereau E., 2013 [21]	France	Retrospective Case-Control Monocentric Study	2002–2012	IB2 II	80 (46/34)	30.7
Darus C., 2008 [22]	USA	Retrospective Case-Control Monocentric Study	1994–2004	IB2	54 (24/30)	46.8
Fanfani F., 2019 [23]	Italy	Retrospective Case-Control Multicentric Study	1999–2013	IIIA IIIB	150 (73/77)	40
Gupta S., 2018 [7]	India	Randomized Control Monocentric Trial	2003–2015	IB2 IIA IIB	633 (316/317)	58.5
Hass P., 2017 [24]	Germany	Retrospective Case-Control Multicentric Study	2003–2011	IB2-IVA	248 (87/161)	57
Hsieh H., 2019 [25]	Republic of China	Retrospective Case-Control Monocentric Study	2002–2016	IB2	66 ^ (39/27)	66.2
Lèguevaque P., 2011 [26]	France	Retrospective Case Control Multicentric Study	1989–2006	IB1-IVA	111 (67/44)	-
Mazon R., 2016 [27]	Russia	Retrospective Case-Control Monocentric Study	2004–2008	IB1 IB2 IIA IIB	211 (54/157)	57,4
Morice P., 2012 [28]	France	Randomized Control Multicentric Trial	2003–2006	IB2 II	61 (31/30)	44
Ryu H., 2007 [29]	Korea	Retrospective Observational Multicentric Study	1995–2005	IB2	132 ^ (81/51)	120
Sala P., 2022 [30]	Italy	Retrospective Case-Control Multicentric Study	2006–2018	IB2-IVA	106 (55/51)	33
Shanmugam S., 2019 [17]	India	Randomized Control Monocentric Trial	2014–2018	IB2 IIA2 IIB	100 (34/33/33)	28
Sun L., 2014 [31]	China	Retrospective Case-Control Monocentric Study	1992–2012	IB2 III IVA	378 (192/186)	190
Sun Y., 2022 [32]	China	Retrospective Case-Control Multicentric Study	2013–2019	IB2 IIA2 IIB	147 (63/84)	60
Tian T., 2021 [33]	China	Retrospective Matched Control Monocentric Study	2013–2017	IB2 IIA2 IIB IIIB	56 ^ (28/28)	-
Wang N., 2014 [34]	China	Prospective Case-Control Monocentric Study	2004–2011	IIB	240 (119/121)	33
Yang J., 2020 [35]	China	Retrospective Case-Control Monocentric Study	2004–2018	IB IIA IIB III	175 (78/97)	20.5
Yang S., 2015 [36]	China	Retrospective Case-Control Monocentric Study	2007–2009	IIB	244 (103/141)	67

Yin M., 2011 [37]	China	Retrospective Case-Control Monocentric Study	2000–2005	IB2 IIA IIB	281 (187/94)	82.8
Yoshida K., 2020 [38]	Japan	Retrospective Matched Case-Control Monocentric Study	2005–2015	IB2 IIA IIB	245 (122/123)	64.8
Zheng D., 2018 [39]	China	Retrospective Case-Control Monocentric Study	2008–2013	IB2 IIB	314 (163/151)	60

* Follow-up, ^ Sub-analysis of the entire cohort. ^a: After propensity score matching, NADJ: neoadjuvant treatments; CCRT: radiochemotherapy.

Studienergebnisse:

- Recurrence Risk:

Metaanalyse (14 studies comparing CCRT and CCRT plus surgery were enrolled, 2544 patients were analyzed)

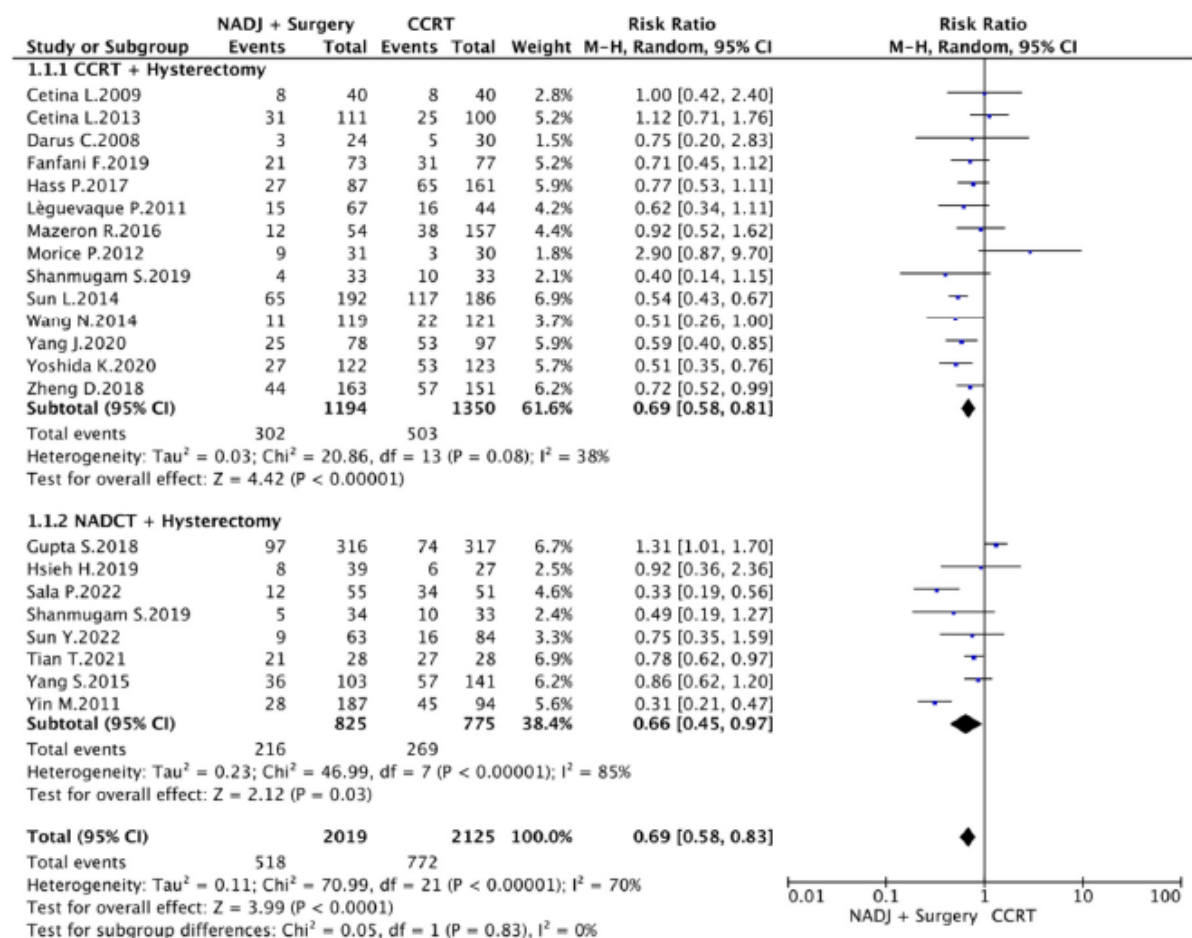


Figure 2. Recurrence Risk [7,17,19,20,22–28,30–39].

- OS:

Metaanalyse: Data on the OS were presented in 15 out of the 16 selected studies. A total of 5694 patients were analyzed.

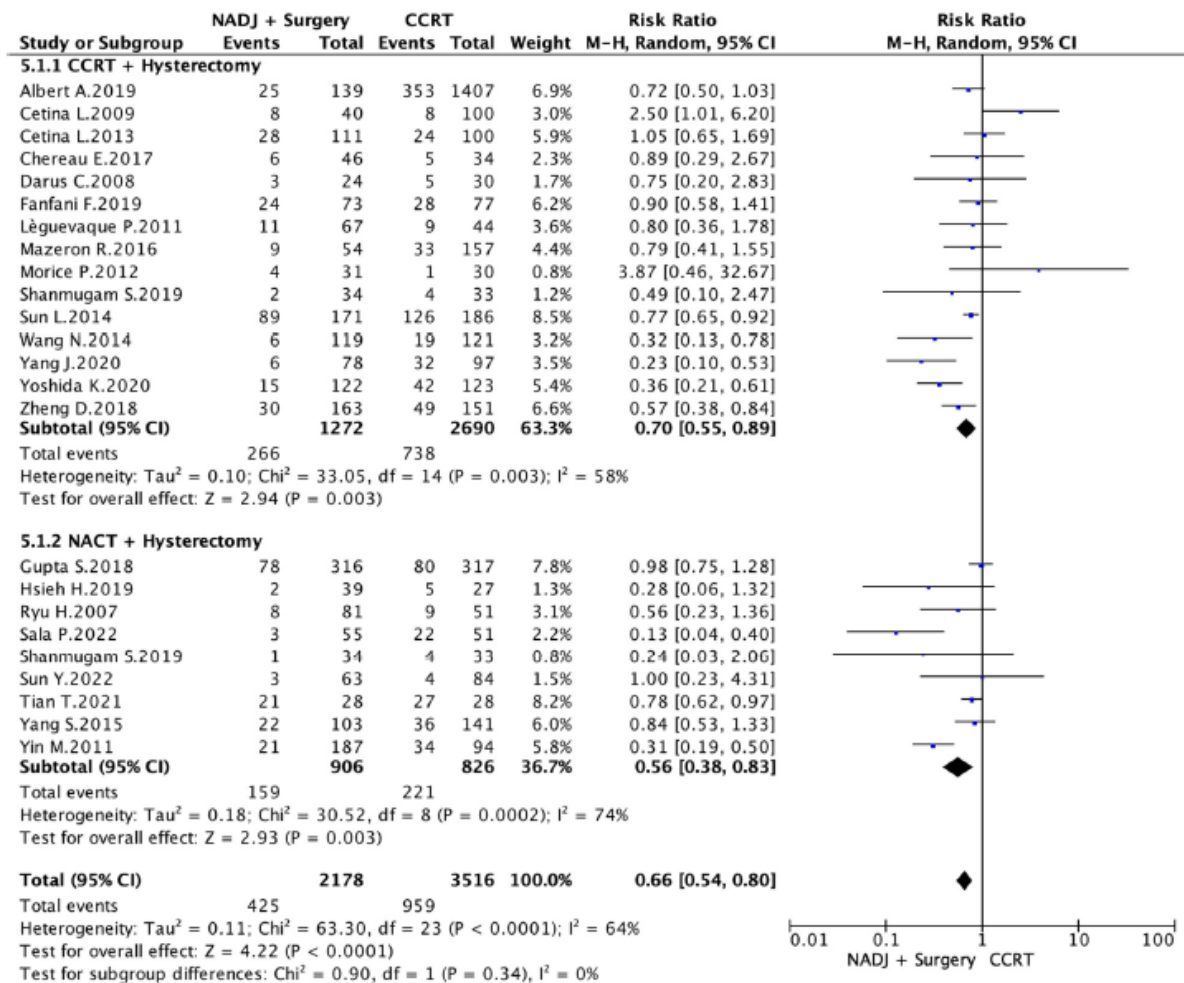


Figure 3. Death Risk [7,17–39].

Nur RCTs: A sub-analysis of the published DFS and OS results of three RCTs, 175 in the CCRT+ surgery group and 163 for the CCRT group

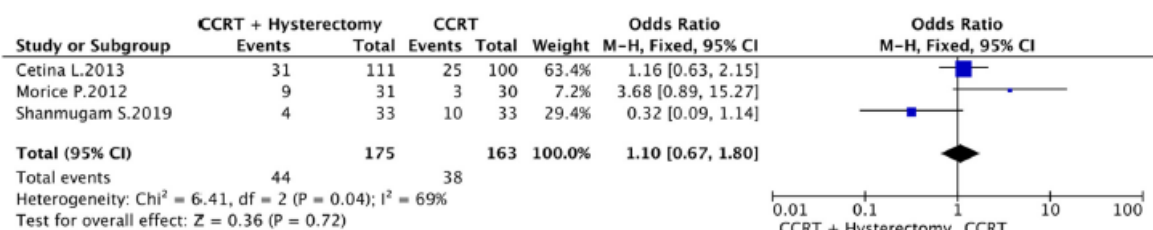


Figure 4. Recurrence Risk RCT [17,20,28].

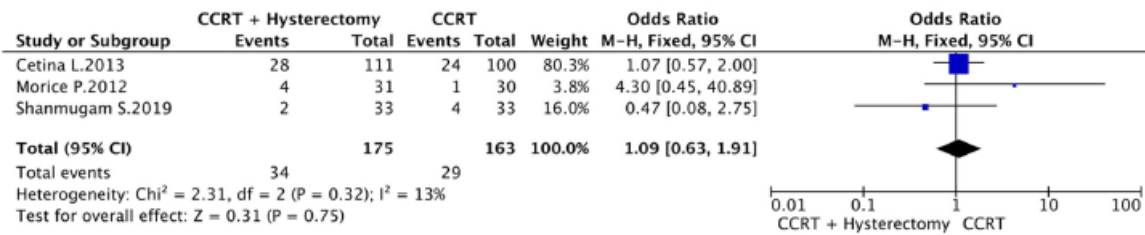


Figure 5. Death Risk RCT [17,20,28].

Fazit der Autoren

Currently, the standard treatment for LACC patients is definitive CCRT, but several controversial treatments still exist in the literature. One of these is represented by the multiplicity of clinical manifestations hidden under the term LACC, which deserves a more personalized treatment. Although the best management strategy remains to be characterized, our work provides updated findings about the efficacy of neoadjuvant treatments, indicating significantly improved DFS and OS in patients undergoing hysterectomy after CCRT or NACT compared with patients undergoing standard treatments. However, given the certain limitations of our results, future controlled clinical trials are required to confirm or disprove the advantages of adjuvant surgery in these patients.

Bacorro, W. et al., 2022 [1].

Outcomes with definitive radiotherapy among patients with locally advanced cervical cancer with relative or absolute contraindications to cisplatin: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

This systematic review evaluated the evidence on the effectiveness, survival, compliance, and toxicity outcomes with definitive RT with or without ChT among patients with bulky or LACC, who have renal failure, obstructive uropathy, cardiac disease or other contraindications to cisplatin.

Methodik

Population:

- patients with bulky or LACC with relative or absolute contraindications to cisplatin

Intervention/Komparator:

- definitive RT with any one or more of the following interventions were eligible: standard ChT (concurrent weekly cisplatin), modified ChT (other than weekly cisplatin, including nonweekly dosing, cisplatin substitution, or multi-agent regimen), withholding of ChT (RT alone), co-intervention (pre-treatment urinary diversion, hyperthermia, renal replacement therapy, nephroprotective agent) Definitive RT may be standard (EBRT five daily fractions weekly, with or without nodal and/or parametrial boost, followed by BRT), or modified (altered fractionation, replacement of BRT with EBRT boost)

Endpunkte:

- tumor response, acute and late toxicity, compliance, survival outcomes, quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Letzt Suche: 31. März 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- A Risk of Bias Assessment Template was used based on the Critical Appraisal Skills Program (CASP) Randomized Controlled Trial and Cohort Study Standard Checklists to assess quality and risk of bias for each study
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty studies were included for the synthesis: randomized controlled trial (RCT), 1; single-arm clinical trial (SCT), 1; prospective cohort (PRO), 3; retrospective cohort (RET), 15.

Charakteristika der Population/Studien:

- The included studies were conducted in the Asia Pacific, South America, North America, Europe and Oceania, and included cases treated from 1992 to 2016. The contraindications to cisplatin were multiple and various in 7 studies: age, renal failure, poor PS, comorbidity, etc. Twelve studies were elderly cohorts with different age cut-offs: 65 (4), 70 (6), 75 (1), and 80 (1). One study was a renal failure cohort.
- Seven studies had multiple intervention groups that were eligible for inclusion in the synthesis: three groups in a RET, and two groups each in a RCT and 5 RET. The remaining studies each had a single intervention group that was eligible: a SCT, 3 PRO, and 9 RET. Five intervention categories were represented: standard CRT (1 RCT, 3 RET); modified ChT with standard RT (modified CRT) (1 RCT, 2 PRO, 8 RET); standard RT alone (11 RET); modified RT (1 SCT); and standard ChT with modified RT (1 PRO). The modified ChT regimens included: carboplatin (5), cisplatin +5-fluorouracil (3), daily low-dose cisplatin (1), oral vinorelbine (1), and gemcitabine (1). The modified RT regimens were accelerated EBRT (given six daily fractions weekly) without concurrent ChT, and followed by BRT (1), and definitive EBRT with concurrent cisplatin, without BRT.

Qualität der Studien:

- The only RCT was associated with high risk of bias due to lack of blinding, given that it is a comparison of intravenous cisplatin and oral vinorelbine. The only non-controlled clinical trial was evaluated to be of low risk. One of the three prospective observational cohorts was associated with high risk of bias due to use of a nonconventional EBRT regimen (split-course) and use of only pelvic EBRT despite inclusion of cases with para-aortic nodes (measurement bias). The retrospective cohort studies were associated with high risk of bias mainly due to confounding factors, and some due to selection or measurement bias. In general, however, the studies employed interventions that are current and provide outcomes data for the population and interventions of interest.

Studienergebnisse:

- Hinweis FBMed: Die markierte Quelle ist die randomisiert/kontrollierte Studie.



Table 2a

Tumor response rates and survival outcomes according to interventions groups.

Study information		Intervention groups and baseline characteristics								Follow-up (Months)		Tumor response rate		Survival outcomes			
Study ID	N	Patient				Disease				Mdn	Range	Complete response	5y DFS		5y OS		
		MdnAge	AA Cutoff, %	%RF	% PS ≥ 2	% SCC	% FIGO III-IVA	% N1	%				95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Standard chemoradiotherapy (n = 4)																	
Coronel 2013	RCT	20	65	≥65, 40	–	–	75	15	–	16	4–19	–	–	–	–	–	–
Caires 2015	RET	18	73	≥65, 100	–	11	95	≥IIIB, 100	–	26	–	–	–	–	–	–	–
Guler 2017	RET	224	–	≥65, 100	–	–	94	≥IIIB, 84	33	39	2–176	–	–	–	–	–	–
Wang 2019	RET	24	74	≥70, 100	13	–	93	27	15	32	5–119	–	–	80	58–93	82	63–95
Modified chemotherapy with standard radiotherapy (n = 11)																	
Coronel 2013	RCT	19	67	≥65, 47	–	–	84	32	–	16	4–19	–	–	–	–	–	–
Cetina 2004	PRO	9	51	–	100	45	100	90	–	11	6–14	89	52–100	–	–	–	–
Nam 2013	PRO	51	65 ^b	≥60, –	100	24	92	32	43	36	4–66	50	36–64	74 ^a	60–85	88	76–95
Cetina 2008	RET	59	62	≥70, 15	–	–	88	25	–	20	2–48	83	71–92	–	–	–	–
Park 2010	RET	44	69	≥65, 100	–	7	100	36	39	41	0–120	86	71–95	69 ^d	52–81	62	46–76
Au-Yeung 2013	RET	59	73	≥65, –	27	–	92	34	44	38	18–64 ^c	–	–	54	41–67	44	31–58
Caires 2015	RET	12	73	≥65, 100	100	11	95	≥IIIB, 100	–	26	–	–	–	–	–	–	–
Hanawa 2015	RET	53	72	≥70, 100	–	8	81	30	19	32	2–104	92	80–98	–	–	76	62–88
Nosaka 2016	RET	20	73	≥70, 100	–	0	65	50	–	26	–	–	–	–	–	60	36–81
Sebastião 2016	RET	25	64 ^b	–	–	17	96	52	–	36	–	78	51–88	–	–	–	–
You 2019	RET	138	68	≥65, 100	–	10	60	79	41	49	19–93	–	–	76	67–82	82	75–89
Standard radiotherapy (n = 11)																	
Chen 2003	RET	79	75	≥70, 100	3	–	95	20	–	56	37–108	–	–	88 ^e	78–94	60	48–70
Park 2010	RET	61	71	≥65, 100	–	15	93	32	25	41	0–120	85	73–93	67 ^d	54–79	54	41–67
Caires 2015	RET	17	73	≥65, 100	12	11	95	≥IIIB, 100	–	26	–	–	–	–	–	–	–
Nosaka 2016	RET	29	77.9	≥70, 100	–	24	86	45	–	26	–	–	–	–	–	42	23–61
Guler 2017	RET	45	–	≥65, 100	–	–	94	≥IIIB, 84	33	39	2–176	–	–	–	–	–	–
Hata 2017	RET	30	84	≥80, 100	–	20	100	57	10	24	2–109	–	–	–	–	–	–
Wang 2017	RET	99	79	≥75, 100	–	–	99	9	1	58	–	–	–	–	–	49	39–60
Kobayashi 2019	RET	105	77	≥70, 100	–	–	100	38	26	59	6–203	–	–	89 ^f	79–94	62	51–70
Wang 2019	RET	49	74	≥70, 100	–	–	93	27	15	32	5–119	–	–	51	42–71	57	42–71
You 2019	RET	108	71	≥65, 100	–	19	68	71	45	48	10–107	–	–	58	48–68	73	64–81
Gurram 2020	RET	33	57	≥70, –	–	–	98	100	–	30	10–83 (IQR)	85	68–95	26	13–46	34	18–52
Modified radiotherapy (n = 1)																	
Yoon 2006	SCT	43	62	≥65, –	–	–	98	21	30	37	9–60	79	64–90	87 ^e	72–98	70	54–83
Standard chemotherapy with modified radiotherapy (n = 1)																	
Mazzola 2017	PRO	30	72	≥70, 100	–	0	100	47	27	32	8–50	–	–	–	–	–	–

AA, advanced age; CI, confidence interval; DFS, disease-free survival; FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; Mdn, median; SCT, single-arm clinical trial; OS, overall survival; PRO, prospective cohort; PS, performance status; RCT, randomized controlled trial; RET, retrospective cohort; RF, renal failure; SCC, squamous cell carcinoma.

^a Progression-free survival.

^b Mean.

^c Interquartile range.

^d Cancer-specific survival.

^e Locoregional failure free survival.

^f Local control rate.

Table 2b
Compliance rates and toxicity outcomes according to interventions groups.

Study information		Compliance rate					Acute toxicity ^a		Late toxicity ^a	
Study ID	N	ChT	RT	Notes			Grade 3–4 (%)		Grade 3–4 (%)	Others
		%	95% CI	%	95% CI					
Standard chemoradiotherapy										
Coronel 2013	RCT	20	66	41–85	100	83–100	GI, 0 GU, 0 Neutropenia, 0 Nausea, 5% Vomiting, 10% Renal, 0		0	
Caires 2015	RET	18	63	36–83	–	–	GI, 6% Renal, 28%		–	
Guler 2017	RET	224	89	84–93	100	98–100	–		–	
Wang 2019	RET	24	46	26–67	96	79–100	GI, 21% GU, 17% Renal, 4%		GI, 0 GU, 4%	
Modified chemotherapy with standard radiotherapy										
Coronel 2013	RCT	19	66	41–85	95	74–100	GI, 0 GU, 0 Neutropenia, 32% Vomiting, 5% Renal, 0		Any, 0	
Cetina 2004	PRO	9	100	66–100	100	66–100	GI: colitis, 11%; proctitis, 11% Neutropenia, 66% Nausea/vomiting, 22% Renal, 0		Any, 0	
Nam 2013	PRO	51	90	79–97	–	–	GI, 0 GU, 0 Neutropenia, 10% Nausea/vomiting, 0 Renal, 2%		–	
Cetina 2008	RET	59	78	65–88	92	81–97	GI, 0 GU, 0 Neutropenia, 14% Nausea/vomiting, 0 Renal, –		Any, 0	
Park 2010	RET	44	75		86		GI, 0 GU, 0		GI, 2% GU, 0	
Au-Yeung 2013	RET	59	–	–			–		–	
Caires 2015	RET	12	67	35–90	–	–	GI, 8% Renal, 8%		–	
Hanawa 2015	RET	53	60	46–74	87	75–95	GI: diarrhea, 9% GU, 0 Neutropenia, 36% Nausea/vomiting, 6% Renal, 0	GI: rectal bleeding, 6%		Insufficiency fractures: pelvic, 4%; femoral, 2%
Nosaka 2016	RET	20	70	46–88	70	46–88	GI: diarrhea, 10% Neutropenia, 15% Renal: renal dysfunction, 5% Any, 12%		–	
Sebastião 2016	RET	25	84	64–95	–	–		Bladder or rectal fistulae, 17% Renal, 8%		Cystitis, 0 Proctitis/enteritis, 8%
You 2019	RET	138	–	–	–	–	GI: abdominal pain, 6%; diarrhea, 19%; enteritis, 7% Neutropenia, 17% Vomiting, 15%		–	
Standard radiotherapy										
Chen 2003	RET	79	NA	NA	99	93–100	GI, 3%		GI: rectal, 15%; small bowel, 3% GU: bladder, 3%	Avascular necrosis of the femoral head, 1%
Park 2010	RET	61	NA	NA	87	76–94	GI, 0 GU, 0 Renal, 0		GI, 7% GU, 3% Renal, 0	
Caires 2015	RET	17	NA	NA	82	57–96			–	
Nosaka 2016	RET	29	NA	NA	90	73–98	GI: diarrhea, 3%; Intestinal hemorrhage, 3%; enteritis, 10% Neutropenia, 0 Renal, 0		–	
Guler	RET	45	NA	NA	100	94–100	Study included only those who have	–	–	

2017								completed RT.				
Hata 2017	RET	30	NA	NA	80	61–92		RT non-completion due to non-receipt of BRT due to dementia or technical reasons	GI, 0 GU, 0 Nausea, vomiting, 0		Any, 0	
Wang 2017	RET	99	NA	NA	–	–			–		Proctitis, 18% Cystitis, 0	
Kobayashi 2019	RET	105	NA	NA	100	97–100			–		GI: rectum, 2% GU: bladder, 6%	
Wang 2019	RET	49	NA	NA	96	86–100		RT non-completion due to refusal to undergo BRT, 2.	GI, 18% GU, 10% GI: abdominal pain, 3%; enteritis, 3%; diarrhea, 6% Neutropenia, 6% Vomiting, 4%		GI, 4% GU, 2%	
You 2019	RET	108	NA	NA	–	–					–	
Gurram 2020	RET	33	NA	NA	100	89–100		Study included only those who have completed RT.	–		–	
<i>Modified radiotherapy</i>												
Yoon 2006	SCT	43	NA	NA	93	82–98		Three patients who were excluded from the study cohort due to non-receipt of BRT were accounted for.	GI, 2% GU, 0		GI, 0 GU, 2%	RT-induced osteitis, 5% insufficiency fracture, 5%
<i>Standard chemotherapy with modified radiotherapy</i>												
Mazzola 2017	PRO	30	83	65–94	100	88–100		CT non-completion due to very advanced age (≥ 80), 3; renal dysfunction pre-treatment, 1, and in-treatment, 1.	GI, 0 GU, 0 Renal, 3%		Any, 0	

BRT, brachytherapy; ChT, chemotherapy; CI, confidence interval; CrCl, creatinine clearance; GI, gastrointestinal; GU, genitourinary; HEMA, hematologic; NCT, single-arm clinical trial; PRO, prospective cohort; RCT, randomized clinical trial; RET, retrospective cohort; RT, radiotherapy.

^a No grade 5 toxicity was reported.

Fazit der Autoren

In summary, published literature on treatment outcomes with definitive RT with or without ChT in LACC patients with contraindications to cisplatin are mostly limited to non-comparative observational studies. For those with relative contraindications, concurrent cisplatin is effective and well-tolerated. For those with absolute contraindications, carboplatin is well-tolerated but with unclear effectiveness. NB is effective and well-tolerated, but is less tolerated when concurrent ChT is given. In elderly patients, the addition and choice of ChT agent is best guided by screening for frailty or a formal geriatric assessment.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2022 [5] & [4].

Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.2.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum vom 01.03.2013 bis zum 31.12.2018

LoE/GoR

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

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

Tabelle 7: verwendete Empfehlungsgrade

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

Sonstige methodische Hinweise

- Hinweis zu der in dieser LL verwendeten FIGO Klassifikation:
Die 2018 publizierte neue FIGO-Klassifikation: Diese integriert lange vorhandene Kritikpunkte, wie zum Beispiel Integration von bildgebenden oder operativen

diagnostischen Verfahren und die Klassifikation der paraortalen Lymphknoten als pN1 und nicht mehr pM1. **Auf Grund der derzeit nicht konkurrenten Klassifikation zwischen FIGO (neu) und TNM (alt) ist in der jetzigen überarbeiteten Version aber weiterhin die alte FIGO Version gültig. Auf Grund der erst 2018 publizierten neuen Klassifikation liegen aktuell auch noch keine Daten aus Studien vor, die auf der neuen Klassifikation basieren, so dass die Leitliniengruppe es für gerechtfertigt erachtet hat, hier die alte Version weiter fortzuführen.**

Empfehlungen

Tabelle 19: Übersicht der TNM-Kategorien/ FIGO-Stadien (modifiziert 2021)

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009)	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition
T3	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
pN1 bzw. pM1	IVa	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgroße und -ausbreitung	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgroße und -ausbreitung ⁴
pN1	IVa	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten	IIIC1	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten ⁴
pM1	IVa	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht)	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht) ⁴
T4	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens
T4	IVa	Tumorinfiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens	IVa	Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens

8.5.2. Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (FIGO-Stadium IIB bis IVA und IB2/IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pN1 und c/pM0)

Unter einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom werden Patientinnen mit einem Stadium IIB bis IVA Zervixkarzinom verstanden. Mittlerweile wird bereits ab einem Stadium IB2 und IIA2 mit mehreren histologisch nachgewiesenen Risikofaktoren (Tumoreigenschaften bzw. befallene pelvine Lymphknoten) ebenfalls von einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom gesprochen [273]. Bei einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom und damit potentiell Einsatz von mehreren sukzessiv eingesetzten Therapiemodalitäten, liegt die Indikation zur cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie mit Brachytherapie vor. Gegebenenfalls wird die extended-field-Radiotherapie bei histologisch nachgewiesenen paraaortalen Lymphknoten (pM1) nötig. Hier liegt dann bereits eine metastasierte Situation (UICC-Stadium IVB) vor (siehe Kapitel 8.5.4). Nach der neuen FIGO Klassifikation von 2018 gelten paraaortale Lymphknotenmetastasen als regionäre Lymphknotenmetastasen und nicht wie bisher als Fernmetastasen. Davon unabhängig ist es entscheidend für das Zielvolumen der Radiotherapie zu definieren, ob ein pelviner und/oder paraaortaler Lymphknotenbefall vorliegt. Hierzu wird in Deutschland ein (laparoskopisches) Operatives Staging durchgeführt zur histologische Detektion von Lymphknotenmetastasen (inklusive Mikrometastasen) bzw. zur Diagnostik der pelvinen Ausbreitung (z. B. Peritonealkarzinose, etc.) im Bauchraum haben keine ausreichende diagnostische Sicherheit. Die MRT zur Einschätzung der lokoregionären Ausbreitung des zentralen Tumors bzw. die CT zur Beurteilung der Lymphknoten und der Beckenwände können eingesetzt werden. Die PET hat derzeit keine Bedeutung für die Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms und sollte speziellen Fragestellungen in der Rezidiv-Situation vorbehalten sein. Bei V.a. einen Tumor muss die histologische Sicherung vor der Therapieplanung erfolgen.

8.6. Stadienabhängige Therapie

- 8.6.2.4. FIGO-Stadium III: Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium III

8.17.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
EK	<i>Im Stadium III</i> sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: • histologische Verifizierung der Ausbreitung ◦ Operatives Staging oder interventionelle Abklärung. • bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten: ◦ operative Entfernung vor einer Radio(chemo)therapie. Radio(chemo)therapie: • R(CH)T nach Operativem Staging. Starker Konsens	

Hintergrund:

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden. Diese unterscheidet sich von anderen Regimen einer sequentiellen und konsekutiven Radiochemotherapie, die in verschiedenen Studiendesigns Anwendung finden, aber nicht das Standardverfahren darstellen. Ab Stadium III ist sie der therapeutische Goldstandard (bereits ab Stadium IIB ist der bevorzugte Einsatz indiziert). Kontraindikationen gegen eine kombinierte simultane

cisplatinhaltige Radiochemotherapie sind z.B. eine Niereninsuffizienz. Hier ist eine alleinige Radiotherapie möglich. (...)

- 8.6.2.5. FIGO-Stadium IV: Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium IVA und IVB

8.18.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
EK	Im Stadium IVA sollte folgendermaßen therapiert werden: Operation: • in ausgesuchten Fällen: ◦ primäre Exenteration; Radio(chemo)therapie: • R(CH)T ist Therapie der Wahl.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Die Datenlage zu dieser Empfehlung ist im Kapitel 17 Lokalrezidiv dargestellt. Hier werden auch die speziellen Situationen in denen eine Exenteration möglich ist dargestellt. Insgesamt ist die Datenlage hier aber auch sehr eingeschränkt. So konnte ein aktuelles Cochrane Review von 2014, das die Effektivität und Sicherheit exenterativer Verfahren bei gynäkologischen Malignomen (ohne Ovarialkarzinom) im Vergleich zu anderen Therapieoptionen untersuchte, kein RCT identifizieren, das den Einschlusskriterien entsprach [312].

Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (siehe für Details Abschnitt 8.6.2.4).

10.1.2. Technik der Brachytherapie in der primären kombinierten Radio(chemo)therapie

10.2.	Leitlinienadaptierte Empfehlung	Geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Die Brachytherapie sollte Bestandteil des kurativen Therapiekonzeptes in der Primärtherapie des Zervixkarzinoms, die eine Radio(chemo)therapie beinhaltet, sein.	
Level of Evidence 4	Leitlinienadaptation: [85]	
	Starker Konsens	

10.3.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
EK	In der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms sollte die MRT-geplante Brachytherapie eingesetzt werden, um die Rate und den Schweregrad gastrointestinaler und urogenitaler Toxizitäten zu reduzieren	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Die Brachytherapie im Bereich des makroskopischen Tumors ist eine obligate Komponente der Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms [358]. Die Brachytherapie sollte bevorzugt als „Image-guided adaptive brachytherapy“ (IGABT), durchgeführt werden. Grundlage ist die Durchführung eines MRT der Beckenregion vor Einleitung der Radiochemotherapie und mindestens eines MRT zum Beginn des Afterloadings. Die Empfehlungen zur technischen Durchführung der MRTs sind publiziert, sie sollten einheitlich gehandhabt werden [359]. Repetitiv durchgeführte MRT-Untersuchungen ermöglichen eine adaptive Bestrahlungsplanung. Dabei werden nach MRT-gestützter Planung im HDR- (high dose rate) oder PDR- (pulse dose rate) Verfahren 40 - 50 Gy Äquivalenzdosis (EQD2, Alpha/Beta 10 Gy) in in drei bis fünf Fraktionen appliziert. Die EQD2 im Bereich des Tumors aus perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie sollte mindestens 85 Gy erreichen [360]. Die Zielvolumina schließen den Tumorrest nach bzw. unter laufender perkutaner Strahlentherapie als Gross tumour volume (GTV), die gesamte Zervix inklusive des vermuteten mikroskopischen Befall als sog. High risk clinical target volume (HRCTV) ein. Das GTV ist Teil des HRCTV. Als Intermediate risk clinical target volume (IRCTV) wird die initiale Ausdehnung vor Beginn der perkutanen Therapie definiert. Die abgestuften Dosisempfehlungen werden in den GEC-ESTRO Empfehlungen und im ICRU Report 89 definiert [361, 362]. Die Dosisverschreibung in der 4D-Brachytherapie entspricht den Zielvolumina und Dosis-Effekt-Kurven. [7,8,9] Die Gesamtbehandlungsdauer aus Tele- und Brachytherapie sollte 45 – 50 Kalendertage nicht überschreiten (6), da jeder zusätzliche Tag das Gesamtüberleben nach fünf Jahren um jeweils ein Prozent reduziert. [2]

10.1.4. Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie

10.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1++	Literatur: [363, 364]	
	Konsens	

10.1.5. Adjuvante Radio(chemo)therapie

10.5.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante cisplatinhaltige Radiochemotherapie sollte bei Patientinnen mit histologisch gesicherten postoperativen Risikofaktoren zum Einsatz kommen.	
Level of Evidence 1-	Literatur: [366, 382]	
	Konsens	

10.1.7. Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie

10.6.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2021
Level of Evidence 1-	Der Stellenwert der konsolidierenden Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie ist nicht gesichert.	
	Literatur [367, 399]	
	Starker Konsens	

10.1.8. Neoadjuvante Radio(chemo)therapie

10.7.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
EK	Die neoadjuvante Radio(chemo)therapie sollte außerhalb von Studien nicht angewandt werden.	
	Starker Konsens	

10.1.9. Ovarerhalt und Fertilität

10.8.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
EK	Zum Erhalt der hormonellen Funktion des Ovars sollte der jungen Patientin die Ovariopexie und hochkonformale Strahlentherapietechniken angeboten werden.	
	Starker Konsens	

NCCN, 2004 [6].

Cervical cancer; Version 4.2024.

Zielsetzung/Fragestellung

Empfehlungen zur Therapie des Zervixkarzinoms.

Grundlage der Leitlinie

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu den verschiedenen Therapielinien und der Aktualität, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

- Repräsentatives Gremium: Trifft teilweise zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Trifft teilweise zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but <85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

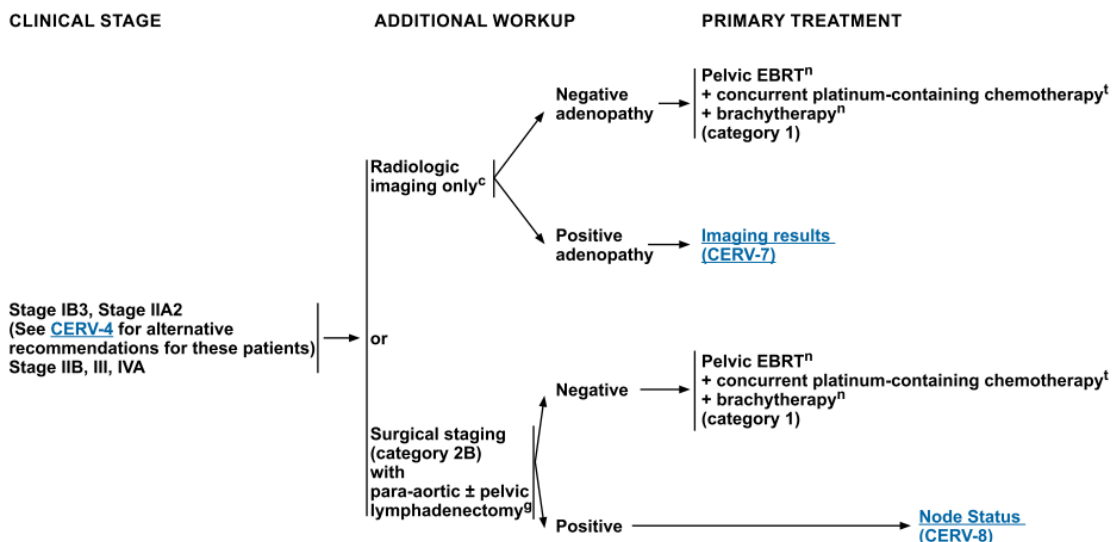
All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise:

- Diese LL nutzt die FIGO 2018 Klassifikation

Recommendations

Stage IB3, Stage IIA2, and Stages IIB, III, and IVA



^c [Principles of Imaging \(CERV-B\)](#).

^g [Principles of Evaluation and Surgical Staging \(CERV-C\)](#).

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(CERV-D\)](#).

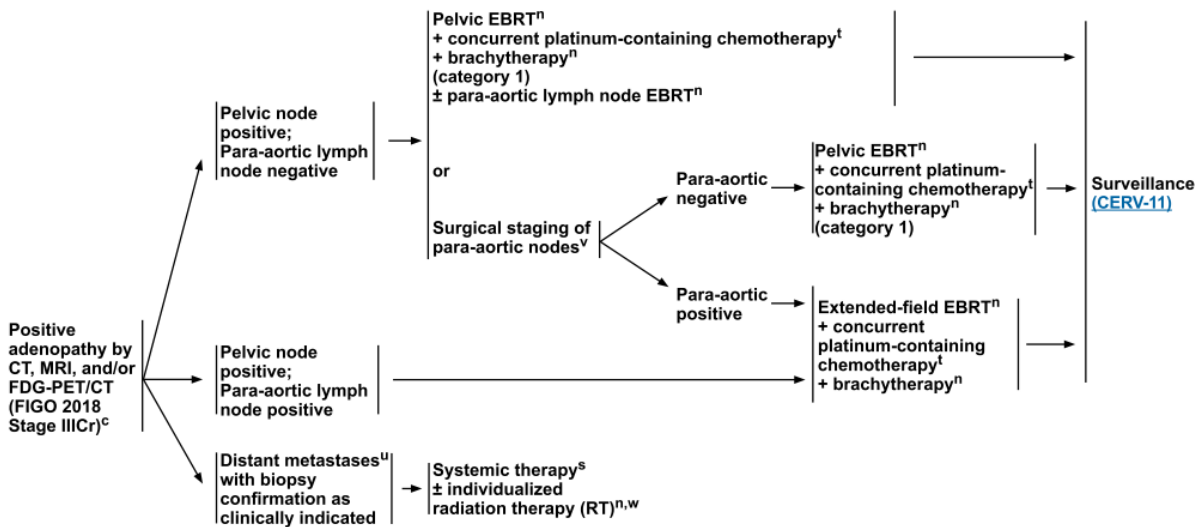
^t Concurrent platinum-containing chemotherapy with EBRT utilizes cisplatin as a single agent (or carboplatin if cisplatin intolerant). Pembrolizumab may be added with chemoradiation (CRT) **ONLY** for patients with FIGO 2014 Stage III-IVA cervical cancer. ([See Systemic Therapy for Cervical Cancer \(CERV-F\)](#)).

[Surveillance
\(CERV-11\)](#)

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

IMAGING RESULTS

PRIMARY TREATMENT



^c Principles of Imaging (CERV-B).

ⁿ Principles of Radiation Therapy (CERV-D).

^s Systemic Therapy for Cervical Cancer (CERV-F).

^t Concurrent platinum-containing chemotherapy with EBRT utilizes cisplatin as a single agent (or carboplatin if cisplatin intolerant). Pembrolizumab may be added with CRT **ONLY** for patients with FIGO 2014 Stage III-IVA cervical cancer. (See Systemic Therapy for Cervical Cancer (CERV-F)).

^u Patients with distant metastatic disease confined to the supraclavicular nodes may be treated definitively. (Kim JY, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:741-747.)

^v Consider postoperative imaging (abdomen/pelvis CT with contrast or MRI with and without contrast) to confirm the adequacy of node removal.

^w Consider ablative therapy for 1–5 metastatic lesions (category 2B) if the primary has been controlled. (Palma DA, et al. Lancet 2019;393:2051-2058.)

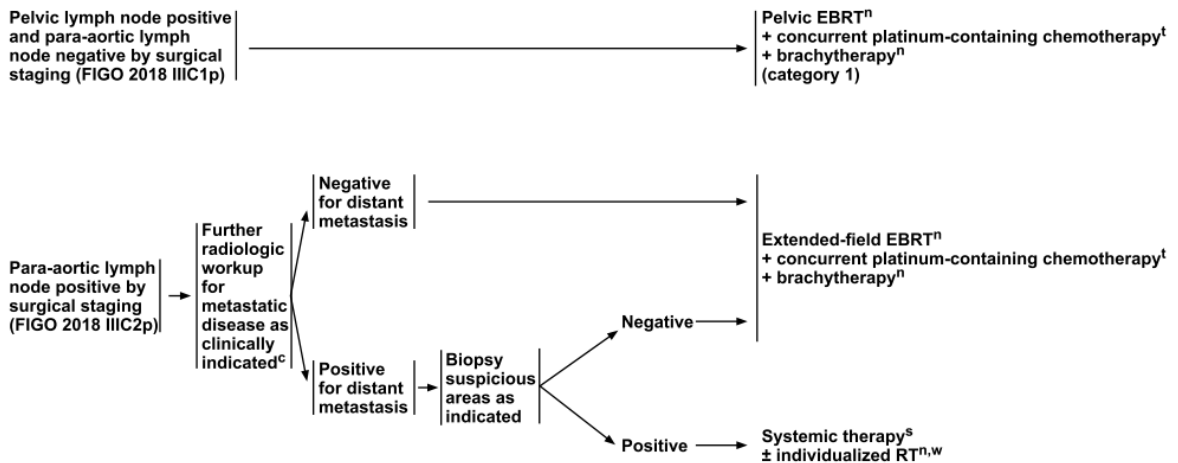
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 4.2024, 09/24/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CERV-7

SURGICAL NODE STATUS (ALSO SEE CERV-6)

PRIMARY TREATMENT



^c Principles of Imaging (CERV-B).

ⁿ Principles of Radiation Therapy (CERV-D).

^s Systemic Therapy for Cervical Cancer (CERV-F).

^t Concurrent platinum-containing chemotherapy with EBRT utilizes cisplatin as a single agent (or carboplatin if cisplatin intolerant). Pembrolizumab may be added with CRT **ONLY** for patients with FIGO 2014 Stage III-IVA cervical cancer. (See Systemic Therapy for Cervical Cancer (CERV-F)).

^w Consider ablative therapy for 1–5 metastatic lesions (category 2B) if the primary has been controlled. (Palma DA, et al. Lancet 2019;393:2051-2058.)

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

Version 4.2024, 09/24/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

**Surveillance
(CERV-11)**

CERV-8

PRINCIPLES OF EVALUATION AND SURGICAL STAGING

TABLE 2: Resection of Locally Recurrent Cervical Cancer with No Distant Metastasis^j

Comparison of Infralevator Exenteration Types				Comparison of Suprlevator Exenteration Types	
	Anterior	Posterior	Total	Posterior	Total
Indication	Central pelvic recurrence Primary therapy for select FIGO stage IVA when primary radiation not feasible				
Intent	Curative				
Uterus, tubes, ovaries	Removed if still present	Removed if still present	Removed if still present	Removed if still present	Removed if still present
Vagina	Removed	Removed	Removed	Removed	Removed
Bladder and urethra	Removed	Preserved	Removed	Preserved	Removed
Rectum	Preserved	Removed	Removed	Removed	Removed
Anal sphincter	Preserved	Removed	Removed	Preserved, colonic anastomosis possible	Preserved, colonic anastomosis possible
Reconstruction options Urinary system	Ileal conduit or Continent diversion	N/A	Double barrel wet colostomy, ⁿ ileal conduit, or continent diversion	N/A	Double barrel wet colostomy, ⁿ ileal conduit, or continent diversion
Reconstruction options GI system	N/A	End colostomy	Double barrel wet colostomy ⁿ or end colostomy	End colostomy or anastomosis with temporary ileostomy	Double barrel wet colostomy, ⁿ end colostomy, or anastomosis with temporary ileostomy
Neovaginal reconstruction options	Myocutaneous flap (rectus, gracilis, etc.), or split-thickness skin graft with omental J-flap				

^j Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol* 2011;122:264-268.

ⁿ Backes FJ, Tierney BJ, Eisenhauer EL, et al. Complications after double-barreled wet colostomy compared to separate urinary and fecal diversion during pelvic exenteration: time to change back? *Gynecol Oncol* 2013;128:60-64.

[References](#)

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

**CERV-C
6 OF 7**

Version 4.2024, 09/24/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

General Principles

- The use of CT-based treatment planning and conformal blocking is considered the standard of care for EBRT. MRI is the best imaging modality for determining soft tissue and parametrial involvement in patients with advanced tumors. In patients who are not surgically staged, FDG-PET imaging is useful to help define the nodal volume of coverage, and may be useful postoperatively to confirm removal of abnormal nodes.
- RT is directed at sites of known or suspected tumor involvement. EBRT is directed to the pelvis with or without the para-aortic region.
- IMRT technique is preferred to minimize toxicities in definitive treatment of the pelvis with or without para-aortic treatment. Regular use of image-guided radiation therapy (IGRT) with orthogonal imaging and/or routine volumetric imaging (such as cone beam CT) at the time of treatment delivery, is essential to ensure appropriate coverage of targets and sparing of normal tissues.
- Brachytherapy is a critical component of definitive RT for all patients with primary cervical cancer. This is performed using an intracavitary and/or an interstitial approach.
- For the majority of patients who receive EBRT for cervical cancer, concurrent platinum-containing chemotherapy is given during the time of EBRT.
- Optimal results are achieved when treatment is completed within 8 weeks.

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

General Treatment Information—Continued

Definitive RT for an Intact Cervix^a

- In patients with an intact cervix (ie, those who do not have surgery), the primary tumor and regional lymphatics at risk are typically treated with definitive EBRT to a dose of approximately 45 Gy (40–50 Gy). The volume of the EBRT would depend on the nodal status as determined surgically or radiographically (as previously described). The primary cervical tumor is then boosted, using brachytherapy, with an additional 30 to 40 Gy using either image guidance (preferred) or to point A (in low dose-rate [LDR] equivalent dose), for a total point A dose (as recommended in the guidelines) of 80 Gy for small-volume cervical tumors or ≥85 Gy for larger-volume cervical tumors. For very small tumors (medically inoperable IA1 or IA2) EQD2 D90 doses of 75–80 Gy may be considered. Grossly involved unresected nodes may be evaluated for boosting with an additional 10 to 15 Gy of highly conformal (and reduced-volume) EBRT. When using image guidance for EBRT, care must be taken to exclude or severely limit the volume of normal tissue included in the high-dose region(s) ([see Discussion](#)).

Posthysterectomy Adjuvant Radiation Therapy^a

- Following primary hysterectomy, the presence of one or more pathologic risk factors may warrant the use of adjuvant radiotherapy. At a minimum, the following should be covered: upper 3 to 4 cm of the vaginal cuff, the parametria, and immediately adjacent nodal basins (such as the external and internal iliac, obturator, and presacral nodes). For documented nodal metastasis, the superior border of the radiation field should be appropriately increased (as previously described). A dose of 45 to 50 Gy in standard fractionation with IMRT is generally recommended.⁵ Grossly involved unresected nodes may be evaluated for boosting with an additional 10 to 20 Gy of highly conformal (and reduced-volume) EBRT. With higher doses, especially of EBRT, care must be taken to exclude or severely limit the volume of normal tissue included in the high-dose region(s) ([see Discussion](#)).
- Consider Vaginal cuff brachytherapy for positive or close vaginal margins.

Intraoperative Radiation Therapy

- IORT is a specialized technique that delivers a single, highly focused dose of radiation to an at-risk tumor bed or isolated unresectable residual disease during an open surgical procedure.⁶ It is particularly useful in patients with recurrent disease within a previously radiated volume. During IORT, overlying normal tissue (such as bowel or other viscera) can be manually displaced from the region at risk. IORT is typically delivered with electrons, brachytherapy, or miniaturized x-ray sources using preformed applicators of variable sizes matched to the surgically defined region at risk, which further constrains the area and depth of radiation exposure to avoid surrounding normal structures.

Re-irradiation

- Techniques for re-irradiation may include IORT, intracavitary or interstitial brachytherapy, SBRT, IMRT, or proton therapy. Such cases are highly customized and depend on the target, proximity to critical organs, previous RT dose, extent of overlap, and time intervals since prior RT. The appropriate dose for each case needs to be individualized.

^a Normal Tissue Dose Constraints (CERV-D 6 of 9).

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

[Continued
References](#)

**CERV-D
3 OF 9**

Version 4.2024, 09/24/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

General Treatment Information—Continued

Treatment Information - Brachytherapy^a

- Brachytherapy is a critical component of definitive RT for patients with primary cervical cancer. This is usually performed using an intracavitary approach, with an intrauterine tandem and vaginal colpostats. Depending on the patient and tumor anatomy, the vaginal component of brachytherapy in patients with an intact cervix may be delivered using ovoids, ring, or cylinder brachytherapy (combined with the intrauterine tandem). For more advanced disease, or without sufficient regression, interstitial needles may allow increased dose to the target, while minimizing dose to the normal tissues. MRI immediately preceding or during brachytherapy may be helpful in delineating residual tumor geometry. When combined with EBRT, brachytherapy is often initiated towards the latter part of treatment, when sufficient primary tumor regression has been noted to permit satisfactory brachytherapy apparatus geometry. In highly selected, very early disease (ie, stage IA2), brachytherapy alone (without EBRT) may be an option.
- In rare cases, patients whose anatomy or tumor geometry renders intracavitary brachytherapy infeasible may be best treated using an interstitial approach; however, such interstitial brachytherapy should only be performed by individuals and at institutions with appropriate experience and expertise, and early referral for timely use of their expertise is critical.
- In selected patients who receive post-hysterectomy (especially those with positive or close vaginal mucosal surgical margins), vaginal cylinder brachytherapy may be used as a boost to EBRT. The prescription is typically to the vaginal surface or at 5 mm below the surface. Typical fractionation schemes include 5.5 Gy X 2 fractions dosed at 5 mm or 6 Gy X 3 fractions dosed at the vaginal surface.
- SBRT is not considered an appropriate routine alternative to brachytherapy.
- Consider the use of intraprocedural imaging when placing brachytherapy applicators for intact cervical cancer.

^a Normal Tissue Dose Constraints (CERV-D 6 of 9).

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

Version 4.2024, 09/24/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Continued
References

CERV-D
4 OF 9

Nout, R. et al., 2023 [7].

European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) and European Society of Pediatric Oncology (SIOPe)

ESTRO/ESGO/SIOPe guidelines for the management of patients with vaginal cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- January 2000 and January 2022 was carried out using the MEDLINE and EMBASE databases

LoE/GoR

LEVELS OF EVIDENCE	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted, randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
GRADES OF RECOMMENDATIONS	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Fig. 2. Levels of evidence and grades of recommendations.

Sonstige methodische Hinweise

- LL nutzt u.a. die FIGO 2018er Klassifikation

FIGO 2018 Stage	AJCC 8 th Edition Stage	IUCC 8 th Edition Grouping	Description
0		Tis N0 M0	Carcinoma <i>in situ</i>
I	IA	T1a N0 M0	The cancer is only in the vagina and is no larger than 2 cm (4/5 inch) (T1a). It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0).
	IB	T1b N0 M0	The cancer is only in the vagina and is larger than 2.0 cm (4/5 inch) (T1b). It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0).
II	IIA	T2a N0 M0	The cancer has grown through the vaginal wall, but not as far as the pelvic wall and is no larger than 2.0 cm (4/5 inch) (T2a). It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0).
	IIB	T2b N0 M0	The cancer has grown through the vaginal wall, but not as far as the pelvic wall and is larger than 2.0 cm (4/5 inch) (T2b). It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0).
III	III	T3 N0 M0	The cancer is growing into the pelvic wall and/or has blocked the flow of urine (hydronephrosis) which is causing the kidneys to not work. (T3).
		OR	OR
IVA	IVA	T1 to T3 N1 M0	The cancer can be any size and might be growing into the pelvic wall and/or has blocked the flow of urine (hydronephrosis) which is causing the kidneys to not work. (T1 to T3). AND It has also spread to nearby lymph nodes in the pelvis or groin (inguinal) area (N1) but not distant sites (M0).
		T4 Any N M0	The cancer is growing into the bladder or rectum or is growing out of the pelvis (T4). It might or might not have spread to lymph nodes in the pelvis or groin (inguinal area) (Any N). It has not spread to distant sites (M0).
IVB	IVB	Any T Any N M1	The cancer has spread to distant organs such as the lungs, liver, or bones. (M1). It can be any size and might or might not have grown into nearby structures or organs (Any T). It might or might not have spread to nearby lymph nodes (Any N).

Recommendations

Management of adult patients with stages T2-T3-T4, N0M0 or any T-stage, N1M0

- Definitive platinum-based chemoradiotherapy and brachytherapy is the preferred treatment [IV, A].
- In patients with T4a tumours and fistulation, GI and GU diversion should be considered before chemoradiotherapy [IV, A].
- There is no valid evidence to support (neo-)adjuvant systemic therapy in vaginal cancer outside of clinical trials [V, C].

***Hintergrund:** Definitive platinum-based chemoradiotherapy consolidated by brachytherapy boost is the preferred treatment of choice for the management of patients with locally advanced or node positive vaginal cancer [23]. Outcomes after (chemo)radiotherapy followed by IGABT for patients with primary vaginal cancer are summarized in Fig. 4. In principle, standard surgical debulking of lymph nodes is not indicated, in very exceptional cases very bulky lymph nodes may be removed, mainly for palliation. Although chemoradiation is the mainstay treatment approach in locally advanced disease including T4, in selected cases with large necrotic fistulation/cloacal formation between vagina/bladder/rectum at initial presentation or for patients with contraindication for radiotherapy such as previous pelvic radiotherapy, ulcerative bowel conditions or pelvic kidneys, a pelvic exenteration or GI-/GU- diversion before chemoradiation may be considered. Any exenterative surgery for vaginal cancer should be performed under curative intent with the aim of microscopically clear margins. Exenterative surgery should be combined with reconstructive techniques for urinary- and bowel diversions (continent or not continent) with additional consideration of neovaginal formation. In patients of childbearing age, fertility preserving measures (e.g. ovarian transposition) should be discussed and considered.*

Principles of radiotherapy → Keine LoE/GoE Angaben

- **Definitive chemoradiotherapy and brachytherapy:** General aspects Definitive management (without tumour related surgery) consists of concomitant pelvic chemoradiotherapy (platinum based) and brachytherapy. Overall treatment time for the definitive treatment should not exceed 7 to 8 weeks. Delay of treatment and/or treatment interruptions have to be avoided.
- **Definitive chemoradiotherapy** EBRT can be applied as concomitant chemoradiotherapy with total dose of 45 to 46 Gy (1.8 to 2.0 Gy per fraction) and single agent radiosensitizing chemotherapy, preferably cisplatin (weekly 40 mg/m²) so that definitive radiotherapy is not compromised. If cisplatin is not applicable, alternative treatment options are fluorouracil or carboplatin. EBRT may also be applied without concomitant chemotherapy according to treatment selection (i.e., patients unfit for any chemotherapy). In such cases, regional hyperthermia may be considered. Tumour and lymph node - related target volume for intensity modulated radiotherapy (IMRT) includes the primary vaginal tumour, the vagina and the adjacent tissues such as the paravaginal space, parametria, uterine cervix if in situ, and the pelvic lymph nodes (obturator, internal, external and common iliac, presacral). In case of pelvic lymph node involvement indicating an increased risk of para-aortic lymph node spread, EBRT may include the para-aortic region up to the renal vessels (45 Gy). In case of para-aortic lymph node involvement, target volume includes at a minimum the region up to the renal vessels. In case of a primary tumour located in the lower third of the vagina, inguino-femoral lymph nodes are part of the EBRT target volume. A reduced target volume for EBRT resulting in a small pelvic field not including the common iliac nodes

may be considered in selected patients with T1-2 tumours with negative lymph nodes on imaging and no LVSI. Boost treatment for involved lymph node(s) may be applied as simultaneous integrated boost within the IMRT treatment or as sequential boost. The total dose including the contribution from brachytherapy should be 55 to 60 Gy (equieffective dose to 2 Gy per fraction [EQD2]).

Image-guided radiotherapy is recommended for IMRT to ensure safe dose application in the tumour-related targets, to account for motion uncertainties, to reduce margins, and to achieve reduced doses to organs at risk. Overall treatment time for EBRT should not exceed 5 to 6 weeks.

- Definitive brachytherapy IGABT is recommended, preferably using MRI at the time of brachytherapy. IGABT is delivered toward the end of or after concomitant chemoradiotherapy. Repeated gynecologic examination is mandatory, and alternative imaging modalities such as CT and ultrasound may be used. The tumour-related targets for brachytherapy include the residual gross tumour volume (GTV-Tres) after chemoradiotherapy, the adaptive high-risk clinical target volume (CTV-THR) including the GTV-Tres and residual adjacent pathologic tissue, and the intermediate-risk clinical target volume (CTV-TIR). Intravaginal brachytherapy can be performed without anesthesia whereas combined intravaginal/interstitial brachytherapy should be performed under anesthesia. Cylinder-type applicators or individually manufactured applicators (e.g. mold, 3D-printed applicators) with central and peripheral source positions should be used for intravaginal brachytherapy. In tumours located in the upper third, when uterus in situ, an intrauterine tandem may be used to ensure optimal contact and fixation. Combined intravaginal/interstitial applicators should be considered for residual tumours with > 7 mm thickness or for residual tumours with paravaginal disease in order to achieve a sufficiently high radiation dose in the whole CTV-THR. Depending on the applicator type, interstitial needles can be placed (1) intravaginally through the applicator or (2) perineally with or without the use of a template. In IGABT, the planning aim should be to deliver a brachytherapy dose of 30 to 40 Gy (EQD2) to reach a total EBRT + brachytherapy dose of equal to or greater than 75 to 85 Gy EQD2 (D90) (assuming 45 Gy through EBRT) to the CTV-THR. Dose volume and point constraints for rectum, bladder, vagina, sigmoid, and bowel are recommended, and they have to be based on the published clinical evidence. The lower third of the vagina is more sensitive and this should be taken into account when deciding on the planning aim. Brachytherapy should be delivered in several fractions as high dose rate (usually 3–4) or in 1 to 2 courses as pulse dose rate brachytherapy. Care should be taken to optimize patient comfort and to avoid applicator movements during (fractionated) brachytherapy; preferably this includes a multidisciplinary approach.
- Adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy: Adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy follows analog principles for target selection and dose and fractionation as outlined for definitive treatment. The application of IMRT and image-guided radiotherapy is to be considered as treatment-related morbidity may be reduced. Adjuvant (additional) brachytherapy should be considered only if a well-defined limited area accessible through a brachytherapy technique is at high risk of local recurrence (e.g., positive margins in vagina, paracolpium, parametria). Such adjuvant brachytherapy should follow the major principles outlined above for image-guided brachytherapy.

Chino, J. et al., 2020 [2].

American Society for Radiation Oncology (ASTRO)

Radiation therapy for cervical cancer: an astro clinical practice guideline full text guideline.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid MEDLINE from January 1993 through October 2018

LoE/GoR

Table 1. ASTRO recommendation grading classification system

ASTRO's recommendations are based on evaluation of multiple factors including the QoE, individual study quality, and panel consensus, all of which inform the strength of recommendation. QoE is based on the body of evidence available for a particular key question and includes consideration of number of studies, study design, adequacy of sample sizes, consistency of findings across studies, and generalizability of samples, settings, and treatments.			
Strength of Recommendation	Definition	Overall QoE Grade	Recommendation Wording
Strong	• Benefits clearly outweigh risks and burden, or risks and burden clearly outweigh benefits. • All or almost all informed people would make the recommended choice.	Any (usually high, moderate, or expert opinion)	"Recommend/Should"
Conditional	• Benefits are finely balanced with risks and burden or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. • Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not. • A shared decision-making approach regarding patient values and preferences is particularly important.	Any (usually moderate, low, or expert opinion)	"Conditionally Recommend"
Overall QoE Grade	Type/Quality of Study	Evidence Interpretation	
High	• 2 or more well-conducted and highly generalizable RCTs or meta-analyses of such trials.	The true effect is very likely to lie close to the estimate of the effect based on the body of evidence.	
Moderate	• 1 well-conducted and highly generalizable RCT or a meta-analysis of such trials OR • 2 or more RCTs with some weaknesses of procedure or generalizability OR • 2 or more strong observational studies with consistent findings.	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect based on the body of evidence, but it is possible that it is substantially different.	
Low	• 1 RCT with some weaknesses of procedure or generalizability OR • 1 or more RCTs with serious deficiencies of procedure or generalizability or extremely small sample sizes OR • 2 or more observational studies with inconsistent findings, small sample sizes, or other problems that potentially confound interpretation of data.	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. There is a risk that future research may significantly alter the estimate of the effect size or the interpretation of the results.	
Expert Opinion*	• Consensus of the panel based on clinical judgment and experience, due to absence of evidence or limitations in evidence.	Strong consensus (≥90%) of the panel guides the recommendation despite insufficient evidence to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic.	

Abbreviations: ASTRO = American Society for Radiation Oncology; QoE = quality of evidence; RCTs = randomized controlled trials.

*A lower quality of evidence, including expert opinion, does not imply that the recommendation is conditional. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials, but there still may be consensus that the benefits of a treatment or diagnostic test clearly outweigh its risks and burden.

Recommendations

Following primary surgery for cervical cancer, when is it appropriate to deliver postoperative RT with or without systemic therapy?

KQ1 Recommendations	Strength of Recommendation	Quality of Evidence (Refs)
1. For women undergoing surgery for cervical cancer who have high surgicopathologic risk factors, adjuvant EBRT and concurrent platinum-based chemotherapy is recommended.	Strong	High 4-7
<u>Implementation remark:</u> High-risk factors include positive margin(s) or positive lymph node(s) or extension into the parametrial tissue.		
2. For women with cervical cancer and intermediate-risk factors, adjuvant EBRT is recommended to decrease locoregional recurrence. <u>Implementation remark:</u> Intermediate-risk factors include*: • LVSI plus deep one-third cervical stromal invasion with any tumor size • LVSI plus middle one-third stromal invasion and tumor size ≥ 2 cm • LVSI plus superficial one-third stromal invasion and tumor size ≥ 5 cm • No LVSI but deep or middle one-third stromal invasion plus tumor size ≥ 4 cm	Strong	High 8-10

Abbreviations: EBRT = external beam radiation therapy; LVSI = lymphovascular space involvement; RT = radiation therapy.

*The original Gynecologic Oncology Group (GOG) 92 protocol estimated tumor size based on palpation; however, estimation based on pathologic or magnetic resonance imaging findings are an acceptable substitute.

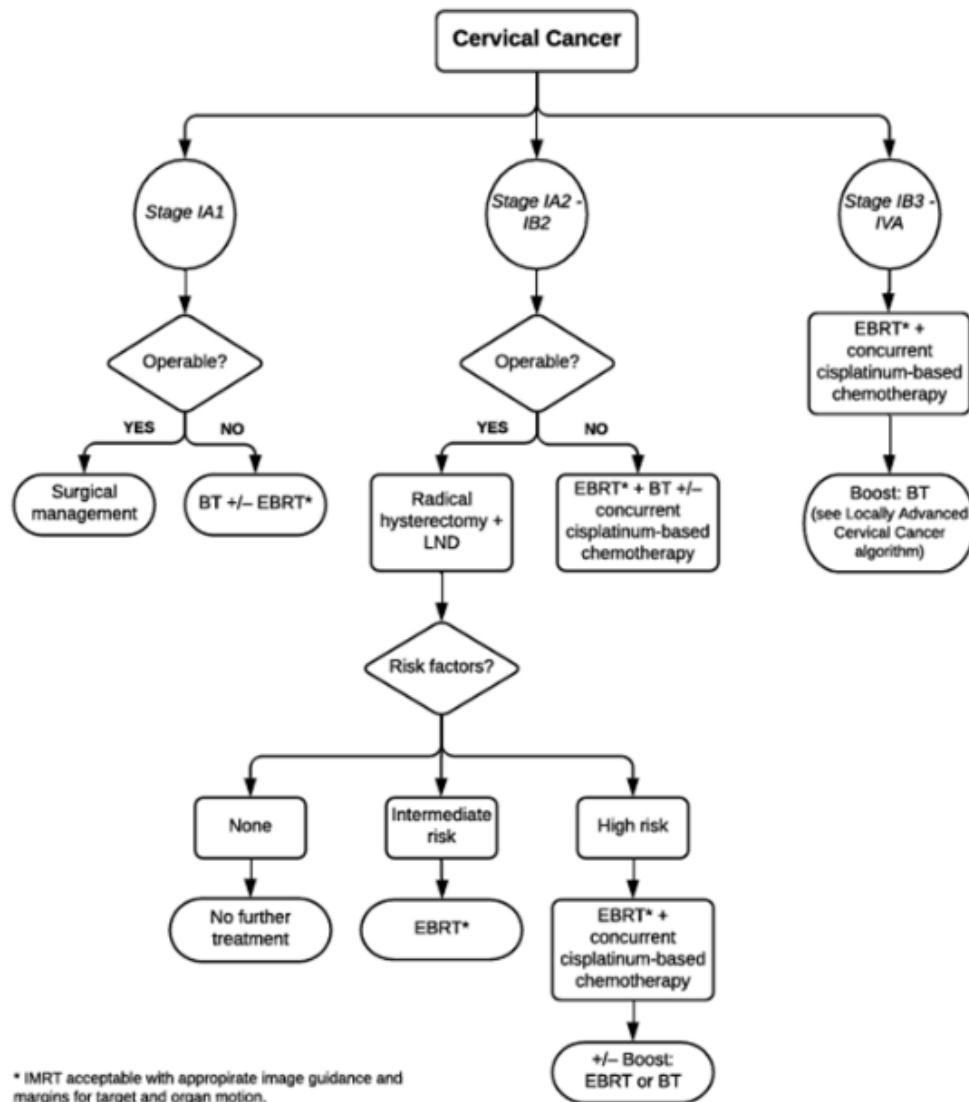
When is it appropriate to deliver definitive RT with and without systemic therapy? When is it appropriate to perform a hysterectomy after RT for cervical cancer?

KQ2 Recommendations	Strength of Recommendation	Quality of Evidence (Refs)
1. For women with FIGO stage IB3-IVA* squamous cell or adenocarcinoma of the cervix, RT with concurrent platinum-based chemotherapy is recommended for definitive treatment. <u>Implementation remark:</u> Recommended dose for cisplatin is 40 mg/m ² weekly for 5 to 6 cycles.	Strong	High 11,16-23
2. For women with FIGO stage IB3-IVA cervical cancer, a planned adjuvant hysterectomy after RT or chemoradiation is not recommended.†	Strong	High 18,24-26
3. In women with FIGO stage IA1-IB2 that are deemed medically inoperable, RT with or without chemotherapy is conditionally recommended.	Conditional	Expert Opinion

Abbreviations: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO); RT = radiation therapy.

*Stage IIA1 cancers may be managed with radical hysterectomy in well-selected (eg, non-bulky, with limited vaginal involvement) cases.

Figure 2. Cervical cancer algorithm



Abbreviations: BT = brachytherapy; EBRT = external beam radiation therapy; IMRT = intensity modulated radiation therapy; LND = lymph node dissection; RT = radiation therapy.

For patients receiving definitive or postoperative RT for cervical cancer, when is it appropriate to deliver IMRT?

KQ3 Recommendations	Strength of Recommendation	Quality of Evidence (Refs)
1. In women with cervical cancer treated with postoperative RT with or without chemotherapy, IMRT is recommended to decrease acute and chronic toxicity.	Strong	Moderate (acute) 50,51
		Low (chronic) 50,52
2. In women with cervical cancer treated with definitive RT with or without chemotherapy, IMRT is conditionally recommended to decrease acute and chronic toxicity.	Conditional	Moderate (acute) 53-58
		Moderate (chronic) 53,55,59-62

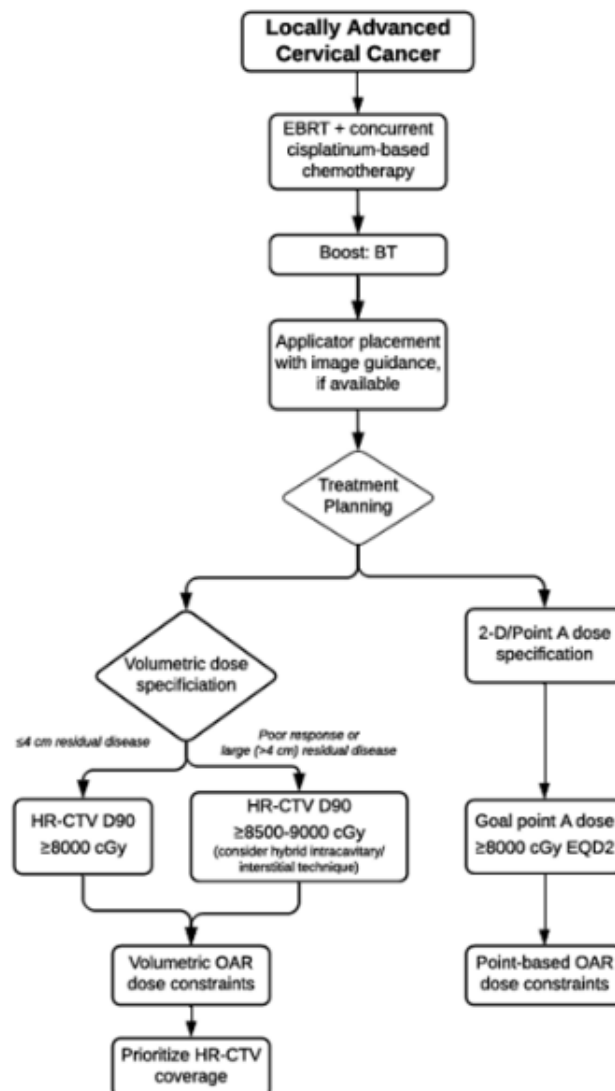
Abbreviations: IMRT = intensity modulated radiation therapy; RT = radiation therapy.

For patients receiving definitive or postoperative RT for cervical cancer, when is brachytherapy indicated?

KQ4 Recommendations	Strength of Recommendation	Quality of Evidence (Refs)
1. For women receiving definitive RT for intact cervical cancer, brachytherapy is recommended.	Strong	Moderate 84-88
2. For women with cervical cancer receiving postoperative whole pelvis radiation, a brachytherapy boost is conditionally recommended in the presence of positive margin(s). <u>Implementation remark:</u> The brachytherapy technique selected is based on the location and volume of the positive margin(s).	Conditional	Low 89

Abbreviation: RT = radiation therapy.

Figure 4. Locally advanced cervical cancer algorithm



Abbreviations: 2-D = 2-dimensional; BT = brachytherapy; EBRT = external beam radiation therapy; EQD2 = equivalent dose at 2 Gy per fraction; HR-CTV = high-risk clinical target volume; OAR = organ at risk.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2024) am 15.10.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees
2	(cervi* OR endocervi* OR ectocervi*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Oct 2019 to present

Systematic Reviews und Leitlinien in PubMed am 15.10.2024

verwendeter Suchfilter für Systematic Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suche nach Systematic Reviews
1	Uterine Cervical Neoplasms/therapy[mh]
2	cervi*[tiab] OR endocervi*[tiab] OR ectocervi*[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]
5	#2 AND #3 AND #4
6	(#1 OR #5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR

#	Suche nach Systematic Reviews
	screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	(#6) AND ("2019/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	Suche nach Leitlinien
10	Uterine Cervical Neoplasms[mh]
11	#2 AND #3
12	(#10 OR #11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
13	(#12) AND ("2019/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
15	#9 NOT #14

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.10.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Bacorro W, Baldivia K, Yu KK, Mariano J, Gonzalez G, Sy Ortin T.** Outcomes with definitive radiotherapy among patients with locally advanced cervical cancer with relative or absolute contraindications to cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2022;166(3):614-630.
2. **Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, Bradfield L, Erickson BA, Fields EC, et al.** Radiation therapy for cervical cancer: an ASTRO clinical practice guideline [online]. Arlington (USA): American Society for Radiation Oncology (ASTRO); 2020. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://www.practicalradonc.org/cms/10.1016/j.prro.2020.04.002/attachment/b3495c02-3020-4944-9248-122057abef3b/mmc1.pdf>.
3. **Kokka F, Bryant A, Olaitan A, Brockbank E, Powell M, Oram D.** Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(8):Cd010260. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010260.pub3>.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; Leitlinienreport, Vers. 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. 03.2022. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version_2/LL_Zervixkarzinom_Leitlinienreport_2.0.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Langfassung, Vers. 2.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version_2/LL_Zervixkarzinom_Langversion_2.2.pdf.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Cervical cancer; vers. 04.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 17.10.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
7. **Nout R, Calaminus G, Planchamp F, Chargari C, Lax SF, Martelli H, et al.** ESTRO/ESGO/SIOPE guidelines for the management of patients with vaginal cancer. *Radiother Oncol* 2023;186:109662.
8. **Ronsini C, Solazzo MC, Braca E, Andreoli G, Vastarella MG, Cianci S, et al.** Locally advanced cervical cancer: neoadjuvant treatment versus standard radio-chemotherapy-an updated meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2024;16(14):2542.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO