



**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: 2023-B-109-z Cemiplimab

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

Cemiplimab

[Behandlung des rezidivierenden/metastasierenden Zervixkarzinoms mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie]

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.

Strahlentherapie

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2023

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:	
Cemiplimab L01XC3 Libtayo	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.
Zytostatika	
Bleomycin L01DC01 Bleocell	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: - Plattenepithelkarzinomen (SCC) von [...] Zervix
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin ist zur palliativen Therapie von Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung angezeigt.
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet in Kombination mit einer Strahlentherapie zur Behandlung des Zervixkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Ifosfamid L01AA06 generisch	Palliative Cisplatin/Ifosfamid-Kombinationschemotherapie (ohne weitere Kombinationspartner) des Zervixkarzinoms im FIGO Stadium IV B (wenn eine kurative Therapie der Erkrankung durch Chirurgie oder Radiotherapie nicht möglich ist) – als Alternative zur palliativen Radiotherapie.
Mitomycin L01DC03 generisch	Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - fortgeschrittenes Zervixkarzinom - [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Topotecan L01XX17 generisch	In Kombination mit Cisplatin ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom im Rezidiv nach Strahlentherapie und von Patientinnen im Stadium IVB der Erkrankung. Patientinnen, die vorher Cisplatin erhalten hatten, benötigen ein längeres behandlungsfreies Intervall, um die Behandlung mit dieser zu rechtfertigen.
Monoklonale Antikörper	
Bevacizumab L01FG01 Avastin	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin – oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können – zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom angewendet.
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) bei Erwachsenen angezeigt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-109-z (Cemiplimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors
TRAEs	Treatment-Related Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie

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.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.05.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2036 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 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

AWMF, 2022 [2] & [3].

Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe) (DGGG)

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

Zielsetzung/Fragestellung

Diagnostik und Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom.

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:

- Es erfolgte eine systematische Suche in Medline (via Pubmed) und Cochrane zu drei verschiedenen Zeitpunkten: am 21.10.2017; 23.05.2018 und am 31.12.2018. Es wurde insgesamt ein Suchzeitraum vom 01.03.2013 bis zum 31.12.2018 abgedeckt.

LoE/GoR

Tabelle 3: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias) .
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias).
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias).
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist.
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Empfehlungen

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

8.18.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
EK	Im <i>Stadium IVA</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:	
	Operation: <ul style="list-style-type: none"> in ausgesuchten Fällen: <ul style="list-style-type: none"> primäre Exenteration; 	
	Radio(chemo)therapie: <ul style="list-style-type: none"> R(CH)T ist Therapie der Wahl. 	
	Starker Konsens	

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

8.19.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
EK	Im <i>Stadium IVB</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:	
	Operation: <ul style="list-style-type: none"> Symptomorientierte Therapie; 	
	Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie: <ul style="list-style-type: none"> Symptomorientierte Therapie; 	
	Medikamentöse Therapie: <ul style="list-style-type: none"> Die palliative Systemtherapie ist die Therapie der Wahl; 	
	Weitere Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> best supportive care; 	
	Palliativmedizin: <ul style="list-style-type: none"> Palliativmedizinische Frühintervention. 	
	Starker Konsens	

Der Begriff „palliative Therapie“ umfasst in der vorliegenden S3-Leitlinie die komplette Behandlung der Patientinnen mit unheilbarer Erkrankung. Dies ist zum Beispiel in der metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Situation (\geq FIGO-Stadium IIB) der Fall. „Palliative Therapie“ meint somit nicht ausschließlich die spezielle Palliativmedizin nach Abschluss der onkologischen Therapie. Die palliative Therapie erfolgt unter verschiedenen stadien- und situationsabhängigen Zielvorstellungen: (1) die Verbesserung der Lebensqualität, (2) die Symptomkontrolle und (3) die Lebensverlängerung. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz stellt eine gute Gelegenheit dar, sich festzulegen, welches dieser Ziele in der jeweiligen Situation für die Patientin im Vordergrund steht. Eine

Therapieempfehlung wie „weitere Therapie unter palliativen Gesichtspunkten“ ist in diesem Zusammenhang zu unspezifisch.

Strahlentherapie

10.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Intensitätsmodulierte Techniken sollten zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [334]	
	Starker Konsens	

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Medikamentöse Therapie:

- Primärbehandlung:
 - Der Standard der Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom in den Stadien \leq FIGO Stadium II ist entweder die Operation oder die Radio(chemo)therapie (siehe Kapitel 8 Grundlagen der Therapie). Mitte der 90er Jahre sind randomisiert kontrollierte Studien mit Vergleich Strahlentherapie plus/ minus simultane Chemotherapie durchgeführt worden (siehe Kapitel 10.1.4 Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie).
 - Die medikamentös eingesetzte Substanz war zumeist die Cisplatin-Monotherapie. Medikamentöse Kombinationstherapien haben bei erhöhter Toxizität keine signifikante Verbesserung des Progressionsfreien- oder des Gesamtüberlebens gezeigt [363-365, 368-373] (siehe Kapitel 10.1.4). In der primären und der adjuvanten Situation hat sich in keiner Studie ein Vorteil dafür gezeigt, neben der Chemotherapie eine zusätzliche zielgerichtete Therapie einzusetzen. Somit sind die derzeitigen Standardtherapie Protokolle in der Primärsituation Protokolle ohne zielgerichtete Therapien.
 - Die systemische Chemotherapie ist als integraler Bestandteil der kombinierten Radio(chemo)therapie einer der Standards in der Primärbehandlung der Patientin mit Zervixkarzinom [363-365, 373]. Zielgerichtete Therapien haben lediglich aufgrund der vorgestellten Daten der GOG 240-Studie) in der primär metastasierten, persistierendem oder rezidierten Situation einen potentiellen Nutzen bei erhöhtem Nebenwirkungsspektrum (siehe Kapitel 18.3.5.1 Zielgerichtete Therapie). Die individuellen Therapieziele müssen hier mit der Patientin besprochen werden (siehe Empfehlung 8.6)
 - Das gleiche Prinzip gilt für die adjuvante Radio(chemo)therapie, bei der Studien ebenfalls einen Vorteil der Radio(chemo)therapie gegenüber der alleinigen Radiatio gezeigt haben [94, 245, 366, 431] (siehe auch Kapitel 10.1.5 Adjuvante Radio(chemo)therapie). Aufgrund der Erhöhung der Morbidität durch die Kombination mehrerer Verfahren gilt das unimodale Prinzip der alleinigen Operation beziehungsweise der alleinigen Radio(chemo)therapie nach histologischer Definition des Bestrahlungsfeldes [432] (siehe Kapitel 8 Grundlagen der Therapie).
 - Zwei Therapieoptionen in der Primärbehandlung sind derzeit in der kritischen Diskussion: Die neoadjuvante Chemotherapie und die verlängerte adjuvante Chemotherapie nach Radio(chemo)therapie.

- Bezüglich einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie nach Operation oder nach Bestrahlung bzw. Radio(chemo)therapie ist aufgrund der großen Heterogenität der Studien und der zum Teil kleinen Fallzahlen keine Aussage möglich. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie wurde bei Hochrisikopatientinnen mit mehreren Risikofaktoren L1, V1, tiefer Stromainfiltration, bei R1-Resektion oder fortgeschrittenen Tumoren (\geq FIGO-Stadium IIB) gestellt. Nach den vorliegenden Studien führt eine konsolidierende Chemotherapie nach Operation bzw. nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie zu keiner sicheren Verbesserung des Gesamtüberlebens bei erhöhter Toxizität [442] (siehe auch Kapitel 10.1.7 Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie).
- Lokalrezidiv und Metastasierung:
 - Bei der Patientin mit Zervixkarzinom liegt häufig bei der Erstdiagnose bereits eine fortgeschrittene Erkrankung vor. In Analogie zur aktuellen FIGO-Klassifikation von 2019 gelten Patientinnen mit paraaortalen Lymphknoten nicht als Fernmetastasiert. Allerdings haben diese Patientinnen weiterhin eine schlechte Prognose. Dieser Aspekt ist ein wichtiger Bestandteil des Aufklärungsgespräches über die Prognose und der Auswahl der Therapiestrategien, um eine unnötige Morbidität bei nicht effektiver Langzeittherapie zu vermeiden.
 - Lokalrezidiv: Die Indikation zur medikamentösen Therapie beim Lokalrezidiv ist abhängig von der bildgebenden Diagnostik mit vorhergehendem Ausschluss von Fernmetastasen. Bestehen keine Fernmetastasen so kann eine Therapieentscheidung bei lokalem Tumorrezidiv getroffen werden in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patientin, der Lokalisation und Ausdehnung des Lokalrezidivs und der Art der Primärtherapie (siehe Kapitel 17 Lokalrezidiv). Die Behandlung des Lokalrezidivs ist abhängig von der Vorbehandlung und dem Primärstadium und umfasst das komplette Spektrum von exenterativen operativen Eingriffen bis zur Radio(chemo)therapie beziehungsweise der Radiotherapie in Abhängigkeit von der Vorbestrahlung beziehungsweise der medikamentösen Vorbehandlung. Chemotherapeutikum der Wahl ist Cisplatin für die Kombination mit der Strahlentherapie (siehe Kapitel 10 Strahlentherapie). Als alleinige medikamentöse Therapie sind verschiedene Cisplatin-Kombinationen mit Paclitaxel (135 mg/m^2), Vinorelbin (30 mg/m^2 Tag 1 + 8), Gemcitabine (1000 mg/m^2 Tag 1 + 8) und Topotecan ($0,75 \text{ mg/m}^2$ Tag 1, 2 und 3) getestet worden [443]. Die Kombinationstherapien unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Wirksamkeit [444], wobei bis dato einzig die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan einen Überlebensvorteil gegenüber der Cisplatinmonotherapie gezeigt hat [445]. Diese kann aber unter anderem auch daran liegen, dass die anderen Studien bei nicht Erreichen des Primärzieles, das heißt Unterschiede im krankheitsfreien Überleben abgebrochen worden sind und die Datenlage für das Erreichen des Endziels Gesamtüberleben deshalb nicht weiterverfolgt worden ist. Die Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel zeigt im Vergleich zur Kombination von Cisplatin mit Gemcitabine oder Vinorelbin eine höhere Ansprechrate bei niedrigerem Nebenwirkungsspektrum [443, 444]. Die am häufigsten verwendeten Therapien sind die Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel und Cisplatin mit Topotecan.
 - Metastasen: Im Hinblick auf die Metastasierung muss die Frage primär beantwortet werden, ob es sich um eine isolierte Metastasierung oder eine ausgedehnte Organmetastasierung beziehungsweise lokoregionäre Metastasierung im paraaortalen Lymphknotenbereich handelt. Bei isolierter Metastasierung kann mit der Patientin diskutiert werden, ob eventuell ein operativer Eingriff oder eine lokoregionäre Strahlentherapie eine Option darstellt. Gegebenenfalls kann dieses auch mit einer anschließenden Chemotherapie kombiniert werden. Hier ist erneut

die Kombination Cisplatin plus Paclitaxel beziehungsweise Cisplatin plus Topotecan in den Standarddosierungen (s.o.) die Option der Wahl. Seit 2015 ist Bevacizumab in Deutschland für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der ersten Linie in Kombination mit Cisplatin/Topotecan oder Cisplatin/Paclitaxel zugelassen. In der GOG240-Studie konnte ein Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; $p=0,007$) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; $p = 0,0002$) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; $p = 0,003$) erreicht werden [446]. Mittlerweile gilt die Kombination aus Cisplatin/Paclitaxel und Bevacizumab als Standard in der first-line Therapie des persistierenden, rezidivierten oder metastasiertem Zervixkarzinom. Analog den Daten aus der JCOG0505-Studie kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Dies führt bei gleicher Effektivität zu einer geringeren Rate an Neutropenien und Niereninsuffizienz [447]. Eine kürzlich publizierte Netzwerkmetanalyse bestätigt dieses Vorgehen auf Grund der anzunehmenden Äquieffektivität [448]. Bei den platinnativen Patientinnen konnte ein Überlebensvorteil von Cisplatin vs. Carboplatin in der gleichen Studie gezeigt werden (Gesamtüberleben 13,0 Monate vs. 23,2 Monate; HR, [1,571; 95 %-KI, 1,06 - 2,32]) [447]. Für Patientinnen mit Progress nach der ersten Therapielinie wird in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt keine Daten, die belegen, dass es eine Verbesserung des Overall-Survival im Vergleich zu „best-supportive care“ gibt. Mögliche Therapieoptionen bei Wunsch nach Therapie werden in Kapitel 18.3.5.2 beschrieben. Eine weitere Option für die Second-line oder höhere Therapielinie ist der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (Combined positive score (CPS) ≥ 1). Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechratenrate unter Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) in der Kohorte der schwer vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % (95 % KI, 5 % - 37 %) bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monate (4.1 - 7.5 Monate) (s. Kapitel 18.3.5.2) [449]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientin mit Metastasierung ist beim Zervixkarzinom deutlich geringer als bei anderen Karzinomen, da die Ansprechraten auf Chemotherapeutika deutlich geringer ist als bei anderen Entitäten. (...)

18.3.5. Medikamentöse Therapiearten in der metastasierten Situation

18.4	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	<p>Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen.</p> <p>Bei Rezidiv/Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabine oder Vinorelbin oder die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen.</p>	
Level of Evidence 1+	Literatur: [444, 447, 696]	
	Starker Konsens	

18.5	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2021
Level of Evidence 1+	<p>Kombinationstherapien haben eine höhere Morbidität und Toxizität als die Monotherapie.</p> <p>Kombinationstherapien haben eine höhere Ansprechrate.</p> <p>In Bezug auf das Gesamtüberleben konnte bisher nur für die Kombination Cisplatin mit Topotecan ein geringer absoluter Überlebensvorteil gezeigt werden.</p>	
	Literatur: [444, 693, 695]	
	Starker Konsens	

Eine medikamentöse Systemtherapie von Metastasen beinhaltet nach Aussage der Cochrane-Analyse von 2012 optimaler Weise die Gabe von Cisplatin [444]. Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen mit 50 mg/m². Eine Dosiserhöhung auf 100 mg/m² alle 21 Tage resp. 20 mg/m² Tag 1-5 alle 21 Tage erhöhte die Ansprechrate, aber nicht das Überleben. Bei den Kombinationschemotherapien mit Cisplatin konnte im Vergleich zu einer Monotherapie die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert werden. Lediglich bei der Kombination aus Cisplatin plus Topotecan konnte eine geringe Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden [445]. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim Vergleich aller Kombinationstherapien vs. Monotherapie konnte in der vorliegenden Meta-Analyse nicht gezeigt werden [444].

Im Vergleich zu einer cisplatinhaltigen Monotherapie erhöht eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin erwartungsgemäß das Risiko für Nebenwirkungen. Im Cochrane-Review wurden für die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zur Monotherapie die folgenden Toxizitätsraten (nach CTCAE 2006) ermittelt:

- Neutropenien Grad 3/4
(4 Studien, n=1073): risk ratio 0,04, 95 % KI 0,02-0,12 (1,4 % vs. 36,7 %)
- Thrombozytopenien Grad 3/4

- (4 Studien, n=1104): risk ratio 0,16, 95 % KI 0,05-0,48 (2,1 % vs. 18,3 %)
- Infektionen Grad 3/4
(2 Studien, n=552): risk ratio 0,42, 95 % KI 0,22-0,81 (4 % vs. 9,8 %)
- Renale Dysfunktion Grad 3/4
(3 Studien, n=980): risk ratio 0,81, 95 % KI 0,46-1,41 (5 % vs. 5,5 %, n.s.)
- Neuropathie Grad 3/4
(2 Studien, n=552): risk ratio 1,39, 95 % KI 0,45-4,33 (2,5 % vs. 1,8 %, n.s.)

Daten zur Lebensqualität wurden lediglich in 3 von 26 Studien berichtet. Hierbei zeigten die verfügbaren Daten trotz der erhöhten Toxizitätsdaten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer cisplatinhaltigen Monotherapie und der Kombinationstherapie mit Cisplatin [444].

Patientinnen, die auf eine palliative Chemotherapie ansprechen, zeigen trotz erhöhter Toxizität bei den Kombinationstherapien kaum Einschränkungen in der Lebensqualität [444].

Nach den vorliegenden vergleichenden Studien ist eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel den anderen Chemotherapieregimen in Bezug auf Ansprechraten und PFS überlegen [697, 698]. Der Endpunkt Überleben wurde bei fehlender Überlegenheit einer der 4 Substanzkombinationen und somit konsekutivem Abbruch der Studie nicht verfolgt. Es wurde extrapoliert, dass die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan und Cisplatin mit Paclitaxel äquipotent sind. Die empfohlenen Dosierungen sind: Cisplatin 50 mg/m² Paclitaxel 135 mg/m² alle 3 Wochen. Eine Alternative ist die Gabe von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin [693].

Long et al. 2005 konnten zeigen, dass die Kombinationstherapie aus Cisplatin/Topotecan zu einem leicht aber signifikant erhöhten Gesamtüberleben (6,5 vs 9,4 Monate [HR 0,76]) im Vergleich zur Cisplatinmonotherapie führt [695]. Diese Studie wurde auch in der Cochrane-Analyse von 2012 aufgenommen. Aufgrund der inkompletten und insuffizienten Darstellung der Gesamtüberlebensdaten in den anderen Studien (z. B. häufiger primärer Endpunkt Ansprechraten) konnte aber keine gepoolte Analyse durchgeführt werden. Daher wurden in der Cochrane-Analyse die Ergebnisse der Einzelstudien deskriptiv beschrieben [444].

18.6	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad: 0	Alternativ zu Cisplatin kann auch Carboplatin in der Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden.	
Level of evidence: 1+	Literatur: [447, 696]	
	Starker Konsens	

18.7	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad: B	Bei Cisplatin-naiven Patientinnen sollte Cisplatin bevorzugt werden.	
Level of evidence: 1-	Literatur: [447]	
	Starker Konsens	

Cisplatin kann durch Carboplatin ersetzt werden Dies gilt insbesondere bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Patientinnen, die bereits Cisplatin im Rahmen einer Radiochemotherapie erhalten haben. Im Rahmen der JCOG 0505-Studie erhielten die Patientinnen entweder 6 Zyklen Cisplatin (50 mg/m² mg/m²) d2 / Paclitaxel (135) d1 oder Carboplatin AUC5 d1 / Paclitaxel (175 mg/m²) d1 alle drei Wochen [447].

43 % bzw. 50 % der Patientinnen hatten bereits eine Radiochemotherapie mit Cisplatin bzw Carboplatin (nur 2 Patientinnen) erhalten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 0,99; 90 %-KI 0,79-1,25) sowie der Gesamtansprechrate (63 % versus 59 %). Im Carboplatinarm wurden signifikant weniger Neutropenie sowie Raten an Niereninsuffizienz, Übelkeit und Erbrechen gesehen. Allerdings war die Rate an Thrombozytopenien und sensorischer Neuropathien höher. Im Rahmen einer Posthoc-Analyse konnte gezeigt werden, dass die vorherige Gabe von Cisplatin das Therapienansprechen auf Carboplatin beeinflusst. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens in der cisplatin-vorbehandelten Gruppe. Hingegen hatten chemo-naïve Patientinnen mit Carboplatin tendentiell ein geringeres Überleben (medianes Überleben 13 Monate versus 23 Monate, HR 1,57 95 %-KI 1,06 2,23). Im Rahmen eines systematischen Reviews, der insgesamt 17 Studien mit über 1181 Patientinnen einschloss, konnten die Ergebnisse der JCOG 0505 bestätigt werden. Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen Cisplatin / Taxol und Carboplatin / Taxol bezüglich PFS (6,9 Monate versus 5 Monate; p=0,03), jedoch kein Unterschied hinsichtlich OS (12,87 Monate versus 10 Monate; p=0,17) sowie RR (48,5 % versus 49,3 %)[696].

Für Patientinnen, die bereits im Rahmen einer primären oder adjuvanten Radio(chemo)therapie Cisplatin erhalten haben, steht somit im Rahmen der palliativen Chemotherapie alternativ zu einer erneuten Therapie mit Cisplatin auch Carboplatin zur Verfügung [699].

18.3.5.1. Zielgerichtete Therapie

18.8	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Patientinnen mit metastasierten oder rezidiviertem/persistierendem Zervixkarzinom sollten simultan Bevacizumab – unabhängig von einer Vorbehandlung mit einer Radio (-chemo) therapie – zur palliativen first-line Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel erhalten.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [446]	
	Konsens	

Der Stellenwert einer zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (15 mg/kg, q3w) zu einer platinhaltigen (Cisplatin/Paclitaxel) bzw. platinfreien Kombinationstherapie (Topotecan/Paclitaxel) wurde in der vierarmig randomisierten GOG-Studie 240 (Phase III) evaluiert. Sie zeigten in der finalen Auswertung, dass durch die zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) zur palliativen Chemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel bzw. Topotecan/Paclitaxel) ein kombinierter Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; p=0,007) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; p = 0,0002) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; p = 0,003) erreicht werden konnten. Es konnte ein negativer Rebound-Effekt nach Bevacizumab (kürzeres Überleben nach Bevacizumab) ausgeschlossen werden, da das Überleben nach Progression („post progression survival“) sich nicht signifikant unterschied (8,4 Monate versus 7,1 Monate; HR 0,83 [95 %-KI 0,66-1,05]; p=0,06) [446]. Auf Grund dieser Daten erhielt Bevacizumab 2015 die Zulassung in Deutschland für diese Indikationsstellung mit den entsprechenden Chemotherapieregimes. Im klinischen Alltag wird allerdings häufig Cisplatin durch Carboplatin auf Grund der vergleichbaren Effektivität (JCOG0505Studie) und der geringeren Raten an Neutropenien und Niereninsuffizienz ersetzt. Eine kürzlich publizierte Netzwerkmetanalyse bestätigt dieses Vorgehen auf Grund der anzunehmenden Äquieffektivität [448]

Beide Chemotherapieregimes (Cisplatin/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab vs. Topotecan/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab) zeigten ein ähnliches Gesamtüberleben, in der Topotecan/Paclitaxelgruppe wurde aber ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben festgestellt [9]. Ein direkter Vergleich der Anwendung von Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab gegen die einzige in dieser Situation in Deutschland zugelassene Kombinationstherapie mit Cisplatin/Topotecan liegt nicht vor. Die Chemotherapiepartner zu Bevacizumab in der GOG 240-Studie [9] sind auf Basis der Daten von Monk et al. [14], die ebenfalls in der Cochrane Meta-Analyse von 2012 [5] von genannt werden, ausgewählt worden.

Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhöht die Nebenwirkungsrate. Hierzu gehören Bluthochdruck (CTCAE Grad II oder höher: 25 % vs. 2 %), thromboembolische Ereignisse (CTCAE Grad III oder höher: 8 % vs. 2 %), Neutropenien (CTCAE Grad IV oder höher: 36 % versus 26 %) sowie gastrointestinale Fisteln (Grad III oder höher: 3 % vs. < 1 %) bzw. urogenitale Fisteln (Grad II: 4 % vs. < 1 %). Fisteln traten in der Regel nur bei Patientinnen mit vorangegangener Strahlentherapie auf. Keine der unter einer Bevacizumab aufgetretenen Fisteln führte zu einer notfallmäßigen chirurgischen Intervention, Tod oder Sepsis [446]. Febrile Neutropenien (CTCAE Grad III oder höher), gastrontestinale Blutungen (CTCAE Grad III oder höher) und Schmerzen (CTCAE Grad II oder höher) traten in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede auf [221]. Die Lebensqualität der

Patientinnen wurde in dieser Studie anhand einer Zusammenstellung einzelner Fragen aus verschiedenen Instrumenten (FACT-Cx-TOI, BPI, FACT/GOG-NTX) ermittelt. Bis zu 9 Monaten nach dem ersten Zyklus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen bzgl. der Lebensqualität [221].

18.3.5.2. Second-line Therapien beim Zervixkarzinom

Für Patientinnen mit Progress nach Erst-Linientherapie wird bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt derzeit keine Therapiestudie, die in diesem Setting einen Overall-Survival-Benefit gegenüber „Best supportiv care“ gezeigt hat. Mögliche Therapieoptionen stellen unter anderem dar: Nab-Paclitaxel (125 mg/m² d1,8,15 q3w) [700], Vinorelbine (30 mg/m², d1,8, q3w) [701], Ifosfamid (1,2 mg/m², d1-5, q4w)[702], Topotecan (1,5mg/m² d1-5, q3w) [703], Pemetrexed (500mg/m² q3w) [704] oder Irinotecan (125 mg/m² q1w) [705].

18.9	Konsensbasiertes Statement	Neu 2021
EK	Bei Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom sind Checkpointinhibitoren eine weitere Therapiemöglichkeit.	
	Konsens	

Eine weitere Option für die Second-line oder höhere Therapielinie ist der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (CPS-Score ≥ 1) (siehe Kapitel [7.3](#)) [687]. Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechrates unter Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) in der Kohorte der multipel vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % (95 % KI, 5 % - 37 %) bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monate (4.1 - 7.5 Monate). An therapiebedingten Nebenwirkungen traten am häufigsten Rash (21 %) und Pyrexie (17 %) auf. Die Testung auf eine PD-L1 sollte nach Möglichkeit bereits in der ersten Therapielinie erfolgen. Aktuell können Testung auf PD-L1 mehrere Tage dauern. Es bietet sich daher an die Testung bereits zu Beginn der Metastasierung durchzuführen, damit in der zweiten Linie kein Zeitverzug eintritt.

Die Ergebnisse der einarmigen Keynote 158 Studie (Phase II) wurden 2019 publiziert und führten in der USA zur Zulassung von Pembrolizumab [449]. Es handelt sich hierbei um ein Basket-Trial, bei dem unter anderem 77 Zervixkarzinompatientinnen mit positiver PD-L1 Expression und Progress unter oder nach First-Line Therapie eingeschlossen wurden. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab für die Dauer von zwei Jahren oder bis zum Progress. Die Gesamtansprechrates lag bei 14.6 % (95 % KI, 7,8 % -24,2 %); mit 2 Komplettrespondern in der PD-L1 positiven Kohorte nach First-Line Therapieversagen. Die geschätzte 6-Monats-PFS-Rate betrug 25 % bei einem medianen Gesamtüberleben von 11 Monaten (95% KI, 9,1 -14,1 Monate) in der PDL-1 positiven Gesamtkohorte (9,4 Monate ((95% KI, 7,7 - 13,1) in der Gesamtpopulation). Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (10,2 %), Appetitsverlust (9,2 %), sowie Fatigue (9,2 %) und Diarrhoen (8,2 %). Grad 3/4 -Toxizitäten traten in 12,2 % der Patientinnen auf. Die wichtigsten immunvermittelten Toxizitäten waren Hypothyreose (11,2 %) sowie Hyperthyreose (9,2 %). Die FDA hat im Juni 2018 Pembrolizumab für die

Therapie des rezidierten oder metastasierten PD-L1 positiven Zervixkarzinoms nach 1st-line Therapieversagen basierend auf den Ergebnissen der Keynotestudie 158 in dieser Subgruppe die Zulassung erteilt. In Deutschland muss bei entsprechender Indikation und Vorliegen eines positiven PD-L1-Status eine Kostenübernahme bei den Krankenkassen beantragt werden.

Cibula D et al., 2018 [1].

ESGO/ESTRO/ESP

The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

[...] to improve and to homogenize the management of patients with cervical cancer within a multidisciplinary setting.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- January 1997 to January 2017 in MEDLINE

LoE: SIGN

LEVELS OF EVIDENCE

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GoR: SIGN

GRADES OF RECOMMENDATIONS

- A** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or
A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- B** A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or
Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
- C** A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or
Extrapolated evidence from studies rates as 2++
- D** Evidence level 3 or 4; or
Extrapolated evidence from studies rated as 2+
-

GOOD PRACTICE POINTS

- ✓ Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
-

Sonstige methodische Hinweise

Es fehlen Angaben zu Interessenkonflikten der Leitliniengruppenmitglieder. Evidenz wird als Hintergrundtext indirekt zu den Empfehlungen präsentiert.

Recommendations

Distant metastatic disease at presentation

- Patients with distant metastatic disease at presentation should have a full diagnostic workup (see STAGING) to assess extent of disease, suitability for active treatment, and treatment modality including best supportive care.
- In medically fit patients with widespread distant metastatic disease at presentation (visceral +/- nodal), combination chemotherapy is recommended. Carboplatin/paclitaxel and cisplatin/paclitaxel are preferred regimens in the first-line treatment (grade B).
- Addition of bevacizumab to standard chemotherapy is recommended in patients with good performance status and where the risk of significant gastrointestinal/genitourinary toxicity has been carefully assessed and discussed with the patient (grade B).
- Patients with limited distant metastatic disease at presentation, confined to the para-aortic lymph node region, should be treated with curative intent with definitive extended field chemoradiotherapy including brachytherapy. Treatment algorithm may also include surgical debulking of enlarged lymph node and additional chemotherapy (grade D).
- Patients with supraclavicular lymph node as the only site of distant disease can be considered for chemoradiotherapy with curative intent. Treatment algorithm may include additional chemotherapy.
- Adjuvant chemotherapy may be considered in cases carrying a high risk of recurrence such as positive margins, positive lymph node, or LVSI-positive tumors (grade C).

- The role of radiotherapy in palliating symptoms such as bleeding and pain must be considered especially in radiotherapy naive patients.

Recurrent disease

- Curative intent treatment
 - Treatment of recurrent disease with curative intent requires centralization and involvement of a broad multidisciplinary team including gynecologic oncologist, radiation oncologist, radiologist, pathologist, medical oncologist, urologist, and plastic surgeon. A structured program for multidisciplinary diagnostic workup, treatment, and follow-up must be present in centers responsible for the treatment.
 - Each center involved in the primary treatment of cervical cancer should have an established network for discussion of difficult cases and willingness for referring patients with recurrence for treatment to highly specialized units.
 - Participation in clinical trials is encouraged to improve the clinical evidence for the effect of curative treatment of recurrent disease.
- Curative intent treatment – central pelvic recurrence after primary surgery
 - Definitive chemoradiotherapy combined with image-guided adaptive brachytherapy (IGABT) is the treatment of choice (see PRINCIPLES OF RADIOTHERAPY). The use of boost by external beam techniques to replace brachytherapy is not recommended (grade D).
 - For brachytherapy, small superficial lesions (ie, <5-mm thickness) in the vagina may be treated using a vaginal cylinder, ovoids, or mold, whereas other lesions usually require combined intracavitary-interstitial techniques.
- Curative intent treatment – pelvic sidewall recurrence after primary surgery
 - Definitive chemoradiotherapy is the preferred option (grade D).
 - Extended pelvic surgery may be considered in highly selected patients provided that the tumor does not invade extensively into the pelvic sidewall.
 - Combined operative-radiotherapy procedures using intraoperative radiotherapy or brachytherapy are an option if free surgical margins are not achievable (grade D).
 - Definitive radiotherapy or chemoradiotherapy followed by a stereotactic ablative boost/image-guided interstitial brachytherapy/particle beam therapy is an emerging option.
- Curative intent treatment – central pelvic or pelvic sidewall recurrence after radiotherapy or chemoradiotherapy
 - Pelvic exenteration is recommended for central pelvic recurrence where there is no involvement of the pelvic sidewall and extrapelvic nodes (grade D).
 - Laterally extended endopelvic resection may be considered for a recurrence that extends close to or involves the pelvic sidewall.
 - Reirradiation with IGABT for central recurrences is an alternative option especially in patients unfit for or refusing exenteration surgery, which should be restricted to highly specialized centers.
- Curative intent treatment – role of chemotherapy &
 - If further surgery or radiotherapy is considered, no more than 2 to 4 courses of combination chemotherapy should be given to avoid unnecessary long interval before definitive treatment. Locoregional recurrences, which at diagnosis appear incurable, should be reassessed for the possibility of radical treatment if major response is obtained.

- Suitable candidates for adjuvant chemotherapy are patients who recover well within 2 months after primary treatment for recurrence.

Palliative treatment

- Recommendations for palliative treatment should be made only after a thorough review of the case by a specialist multidisciplinary team and taking into account the performance status, comorbidities, patient's symptoms, and wishes of the patient. The palliative care specialist should be actively involved.
- Palliative taxane/platinum combination chemotherapy with/ without bevacizumab is the preferred option (grade B).
- There is currently no standard second-line chemotherapy, and such patients should be considered for clinical trials.
- In symptomatic patients, palliative treatment should be tailored according to clinical situations.
- In patients with disseminated disease at presentation, radiotherapy (usually a fractionated course) should be considered for effective palliation (grade D).
- Palliative radiotherapy (single fraction/short course) to control bleeding, discharge, and pain due to pelvic disease or bone metastases should be considered (grade D).
- For spinal cord compression due to bone metastases, neurosurgical intervention or short-course fractionated radiotherapy schedule should be considered.
- Surgical interventions including diversion stoma and/or stenting should be considered as appropriate, for example, in case of obstructive symptomatic disease.

Definitive chemoradiotherapy

- External beam radiotherapy is recommended minimum as 3-dimensional (3D) conformal radiotherapy. The preferred treatment is intensity-modulated radiotherapy (IMRT) because of the more conformal dose distribution that maximizes sparing of organs at risk.
- External beam radiotherapy can be applied as concomitant chemoradiotherapy with total dose of 45 to 50 Gy (1.8 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. External beam radiotherapy may also be applied without concomitant chemotherapy according to treatment selection (ie, patients unfit for any chemotherapy). In such cases, regional hyperthermia may be considered.
- Tumor and lymph node-related target volume for IMRT includes the primary cervical tumor and the adjacent tissues such as parametria, uterine corpus, upper vagina, 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 paraaortic lymph node involvement, target volume includes at a minimum the region up to the renal vessels.
- A reduced target volume for EBRT resulting in a small pelvic field not including the common iliac nodes may be considered in low- and intermediate-risk T1b1 patients 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]). An alternative treatment option is surgical debulking of enlarged nodes.

- Image-guided radiotherapy (IGRT) is recommended for IMRT to ensure safe dose application in the tumor-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.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2023)
am 03.05.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
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 May 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 03.05.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	uterine cervical neoplasms/TH
2	cervi*[tiab] OR endocervi*[tiab] OR ectocervi*[tiab]
3	(#2) AND (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	(#3) AND ((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	#1 OR 4
6	(#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 screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR

#	Suchfrage
	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 synthes*[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 ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 03.05.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	uterine cervical neoplasms/
2	cervi*[tiab] OR endocervi*[tiab] OR ectocervi*[tiab]
3	(#2) AND (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	(#1 OR #3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	((#4) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.05.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Cibula D, Potter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, et al.** The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Virchows Arch* 2018;472(6):919-936.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. Berlin (GER): AWMF; 2022. [Zugriff: 03.05.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OL_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. 03.2022. Berlin (GER): AWMF; 2021. [Zugriff: 03.05.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OLm_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2021-03.pdf.

-
- [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>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-265

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 06.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der Behandlungsstandard für die medikamentöse First-line-Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom ist eine platinhaltige Kombinationschemotherapie (Empfehlungsgrad B, LoE 1+) (1). Bei Cisplatin-naiven Patientinnen sollte Cisplatin bevorzugt werden (Empfehlungsgrad B, LoE 1-) (1). Alternativ kann auch Carboplatin in der Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad O, LoE 1+) (1).

Als Kombinationspartner werden verwendet: Paclitaxel, Topotecan und Gemcitabin (1).

Die simultane Gabe von Bevacizumab wird empfohlen (Empfehlungsgrad B, LoE 1+) (1).

Für Patientinnen mit Progress unter oder nach der ersten Therapielinie wird in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt keine Daten, die belegen, dass es eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu „best-supportive care“ gibt (1). Mögliche Therapieoptionen stellen u. a. dar: Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed oder Irinotecan (1). Bei Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom sind Checkpointinhibitoren eine weitere Therapiemöglichkeit, allerdings ist diese Therapie in Deutschland nicht zugelassen (1).

Die Versorgungspraxis in Deutschland sieht so aus, dass zunächst mit der Patientin geklärt werden muss, ob eine Second-line-Chemotherapie angesichts des fraglichen Nutzens und der hohen Nebenwirkungsrate überhaupt gewünscht oder in dieser Situation „best supportive care“ bevorzugt wird. Hat die Patientin einen Therapiewunsch, sollte unter den o. g. Monotherapien diejenige ausgewählt werden, die am ehesten mit der meist eingeschränkten Knochenmarks- und Nierenfunktion sowie einer ggf. vorhandenen Polyneuropathie zu vereinbaren ist. Diese Second-line-Chemotherapien sollten von in der Behandlung dieser speziellen Situation erfahrenen gynäkologischen oder internistischen Onkologen durchgeführt werden, da bei den durch Krankheits- und Therapiefolgen eingeschränkten Organfunktionen schwere Nebenwirkungen auftreten können.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Auswahl einer der o. g. Therapien erfolgt auf der Basis der individuellen Knochenmarks-, Nieren- und Nervenfunktion der Patientin. Auch die Art der Anwendung (z. B. Topotecan-Infusionen jeden Monat eine Woche lang) sollte angesichts der in aller Regel sehr limitierten verbleibenden Lebenszeit berücksichtigt werden. Für diese hoch palliative Situation lassen sich keine starren Regeln aufstellen. Es muss vielmehr ein den Wünschen und der Belastbarkeit der Patientin angepasstes individuelles Vorgehen gewählt und kontinuierlich überprüft werden.

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 06.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> (letzter Zugriff: 6. September 2021). AWMF-Registernummer: 032/033OL. Langversion 2.1, Mai 2021.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-265

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung:

In den letzten 30 Jahren ist die Inzidenz des Zervixkarzinoms durch die Früherkennungsprogramme in Deutschland deutlich gesunken. Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom 2021“ (AWMF-Registernummer: 032/033OL) kann der Patientin mit Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine systemische Monotherapie angeboten werden [1]. Basis der Versorgung ist Best Supportive Care.

Stand des Wissens

Im Jahr 2016 erkrankten 4.380 Frauen neu an einem Zervixkarzinom, davon starben 1.562. Somit ist im Vergleich zu 2002 die Inzidenz (n = 6.500 zu 4.380) deutlich rückläufig und die Zahl der Sterbefälle (n = 1.700 zu 1.562) beim Zervixkarzinom ist ebenfalls gering gesunken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag 2016 bei 67 % und die 10-Jahres Überlebensrate bei 63 % [1, 2]. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms beträgt aktuell 55 Jahre und hat sich in den letzten 25 Jahren um 15 Jahre verringert [1]. Der Rückgang in der Inzidenz und Sterblichkeit ist vor allem auf die Einführung der Früherkennungsuntersuchung von Krebserkrankungen entsprechend den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen im Jahr 1971 zurückzuführen. Ein weiterer Rückgang wird durch die bereits erfolgte Einführung der Impfung gegen das humane Papillomavirus (HPV) erwartet.

Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie. Diese sollte in Form einer platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie durchgeführt werden. Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen. Bei Patientinnen mit

Kontaktdaten Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist
<p>metastasierten oder rezidiviertem/persistierenden Zervixkarzinom sollte Bevacizumab simultan, unabhängig von der Vorbehandlung mit einer Radio(-chemo)therapie, zur palliativen first-line Chemotherapie Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel ergänzt werden. Die Hinzunahme von Bevacizumab hat einen kombinierten Gesamtüberlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; p=0,007) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; p = 0,0002) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; p = 0,003) gezeigt [3]. Bei Rezidiv/Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabine oder Vinorelbin oder Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen. Eine weitere Therapieoption in der Second-line stellt der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) dar. Dieser kann bei Patientinnen mit einem PD-L1 positivem Zervixkarzinom (CPS-Score ≥ 1) eingesetzt werden [4,5]. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt die Anwendung von Pembrolizumab als weitere Therapieoption bei PD-L1 positivem Zervixkarzinom [2]. Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz von Nivolumab in der Therapie von Patientinnen mit vorbehandelten Zervixkarzinom in der metastasierten Situation. In einer Phase I/II-Studie konnte eine Ansprechrate von 26,3% (95% KI; 9,1-51,2) gezeigt werden (n=19). Das mediane Überleben lag bei 21,9 Monate [6].</p> <p>In der aktuellen S3 Leitlinie wird für Patientinnen mit Progress nach Erst-Linientherapie bei Therapiewunsch in der Regel eine Monochemotherapie empfohlen. Es gibt derzeit keine Therapiestudie, die in diesem Setting einen Overall-Survival-Benefit gegenüber „Best supportive care“ gezeigt hat.</p> <p>Mögliche Therapieoptionen stellen unter anderem dar:</p> <ul style="list-style-type: none">- Nab-Paclitaxel (125 mg/m² d1,8,15 q3w) [7]- Vinorelbin (30 mg/m², d1,8, q3w) [8]- Ifosfamid (1,2 mg/m², d1-5, q4w) [9]- Topotecan (1,5mg/m² d1-5, q3w) [10]- Pemetrexed (500mg/m² q3w) [11]- Irinotecan (125 mg/m² q1w) [12]. <p>Basis der Versorgung der Patientinnen in dieser Situation ist Best Supportive Care und Zugang zu qualitätsgesicherter, palliativmedizinischer Versorgung.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression</p>

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist

während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, entscheidend bei der Entscheidung für eine systemische Monochemotherapie in Ergänzung zu Best Supportive Care ist der Wunsch der Patientinnen. Bei Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom ist der Einsatz von Pembrolizumab eine weitere Therapieoption.

Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: Zervixkarzinom, 12. Ausgabe; 2019.
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. Tewari, K.S., et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet, 2017. (no pagination), DOI: 10.1016/S0140-6736%2817%2931607-0.
4. Frenel, J.S., et al., Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. J Clin Oncol, 2017. 35(36): p. 4035-4041.
5. Chung, H.C., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol, 2019. 37(17): p. 1470-1478.
6. Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, et al.: Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. J Clin Oncol 2019; 37: 2825-34.
7. Alberts DS, Blessing JA, Landrum LM et al.: Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 127:451-455, 2012. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.008 .
8. Muggia FM, Blessing JA, Method M et al.: Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 92:639-643, 2004. DOI: [10.1016/j.ygyno.2003.10.045](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.10.045)

<p>Kontaktdaten</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist</p>
<ol style="list-style-type: none">9. Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD et al.: A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. <i>Cancer</i> 73:1453-1455, 1994. DOI: <a href="https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1453::aid-cncr2820730521>3.0.co;2-x">10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1453::aid-cncr2820730521>3.0.co;2-x10. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P et al.: Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i> 77:446-449, 2000. DOI: 10.1006/gyno.2000.580711. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S et al.: Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. <i>Ann Oncol</i> 21:61-66, 2010. DOI: 10.1093/annonc/mdp26612. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP et al.: Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. <i>J Clin Oncol</i> 15:625-631, 1997. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.625