

Pembrolizumab (Zervixkarzinom, Kombination mit Radiochemotherapie)

Addendum zum Projekt A24-110
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares in various shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-43

Version: 1.0

Stand: 25.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1985

DOI: 10.60584/A25-43

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Zervixkarzinom, Kombination mit Radiochemotherapie) – Addendum zum Projekt A24-110

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.03.2025

Interne Projektnummer

A25-43

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-43>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Zervixkarzinom, Kombination mit Radiochemotherapie); Addendum zum Projekt A24-110 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-43>.

Schlagwörter

Pembrolizumab, Zervixtumoren, Nutzenbewertung, NCT04221945

Keywords

Pembrolizumab, Uterine Cervical Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04221945

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Moritz Felsch
- Ana Liberman
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse	2
2.1.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	4
2.1.2 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	4
2.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	6
2.2 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	8
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie	3
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Radiochemotherapie	5
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Radiochemotherapie.....	6
Tabelle 4: Pembrolizumab + Radiochemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs.....	9
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs	9
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs	10
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs	10
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, SUEs)	11
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs).....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 25.03.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-110 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Daten vor [2], die über die Angaben im Dossier [3] hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Ereigniszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse (UEs) unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KEYNOTE A18 herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A24-110 [1].

Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen lagen in dem Dossier des pU Analysen zum Anteil der Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis vor, mit dem Effektmaß relatives Risiko. Da jedoch ein relevanter Unterschied zwischen den medianen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm besteht, war das relative Risiko nur eingeschränkt interpretierbar. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU daher Ereigniszeitanalysen mit dem Hazard Ratio als Effektmaß nachgereicht. Die nachgereichten Analysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Anzumerken ist, dass in den nachgereichten Unterlagen für das vorliegende Addendum eine Darstellung der Ergebnisse zu immunvermittelten UEs auf Ebene von PTs oder SOC's fehlt. Das Fehlen dieser Analysen im Dossier [3] wurde bereits in der Dossierbewertung beschrieben. Der pU hat mit seiner Stellungnahme hierzu weiterhin keine Ergebnisse vorgelegt.

Nachfolgend werden auftragsgemäß die vom pU nachgereichten Ereigniszeitanalysen für UEs bewertet.

2.1 Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der nachgereichten Analysen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind im Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Placebo + Radiochemotherapie^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie		Placebo + Radiochemotherapie		Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Placebo + Radiochemotherapie
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^{b, c}
KEYNOTE A18					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	295	0,6 [0,4; 0,7] 295 (100,0)	304	0,6 [0,4; 0,6] 302 (99,3)	–
SUEs	295	n. e. 100 (33,9)	304	n. e. 99 (32,6)	1,03 [0,78; 1,37]; 0,813
schwere UEs ^d	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
Abbruch wegen UEs	295	n. e. 62 (21,0)	304	n. e. 46 (15,1)	1,39 [0,95; 2,03]; 0,091
immunvermittelte schwere UEs ^{d, e}	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 ^d)	295	n. e. 22 (7,5)	304	n. e. 10 (3,3)	2,28 [1,08; 4,81]; 0,031
a. perkutane Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin, gefolgt von einer Brachytherapie b. Cox-Proportional-Hazards-Modell c. Wald-Test (zweiseitig) d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. ermittelt anhand einer vom pU prädefinierten PT-Liste immunvermittelter unerwünschter Ereignisse, Version 23.1. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Nebenwirkungen

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden

von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Abbruch wegen UEs

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

Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo + Radiochemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Anämie (SUEs) und Hypokaliämie (schwere UEs)

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

2.1.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat keine Subgruppenanalysen zu den nachgereichten Auswertungen vorgelegt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ist nicht davon auszugehen, dass im vorliegenden Fall Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Nebenwirkungen einen relevanten Einfluss auf die Gesamtabwägung zum Zusatznutzen haben.

2.1.2 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Tabelle 1 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt. In Tabelle 2 werden ausschließlich die im

vorliegenden Addendum bewerteten Ergebnisse der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a vs. Radiochemotherapie^a

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Radiochemotherapie vs. Radiochemotherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,03 [0,78; 1,37]; p = 0,813	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	5,3 vs. 5,6 HR: 1,15 [0,95; 1,38]; p = 0,153	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,39 [0,95; 2,03]; p = 0,091	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. RR: 2,96 [0,95; 9,18]; p = 0,061	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Anämie (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,40 [1,25; 15,46]; HR: 0,23 [0,06; 0,80] ^d ; p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypokaliämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,28 [1,08; 4,81]; HR: 0,44 [0,21; 0,93] ^d ; p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
a. perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a im Vergleich zu Radiochemotherapie^a

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Anämie (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Hypokaliämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
a. perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigt sich sowohl ein positiver als auch negative Effekte für Pembrolizumab + Radiochemotherapie im Vergleich mit Radiochemotherapie.

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

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

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

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab aus der Dossierbewertung A24-110 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-110 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Pembrolizumab + Radiochemotherapie^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Zervixkarzinom, Kombination mit Radiochemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 17.02.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-110>.
2. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. D-1123: Pembrolizumab (Zervixkarzinom, Kombination mit Radiochemotherapie). 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1149/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1149/#dossier>.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen

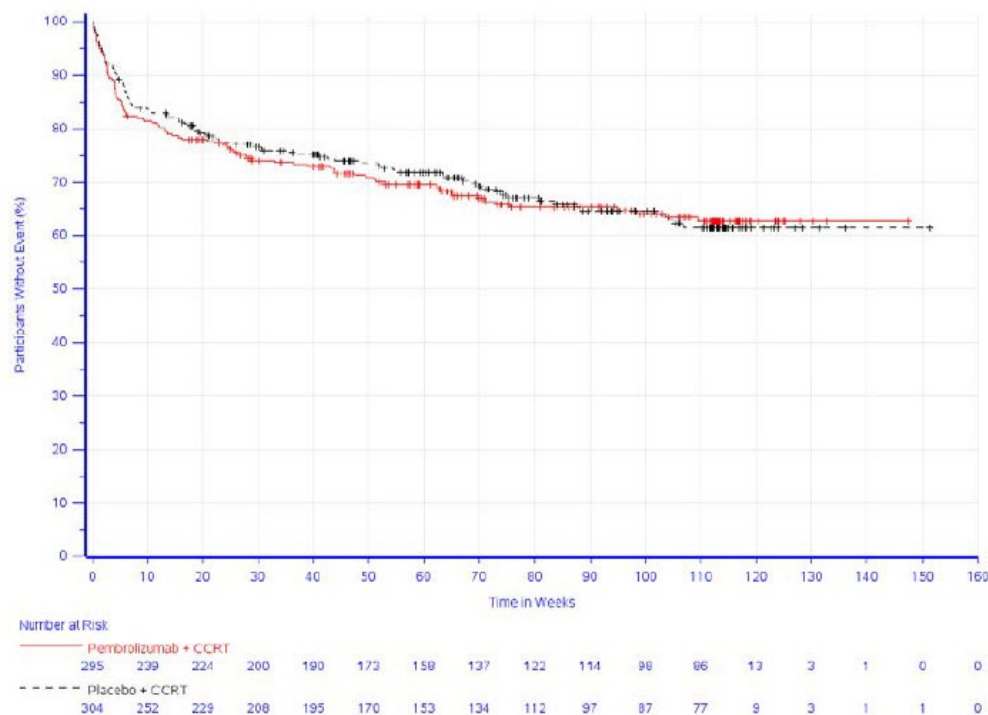


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs der Teilpopulation (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) der Studie KEYNOTE A18

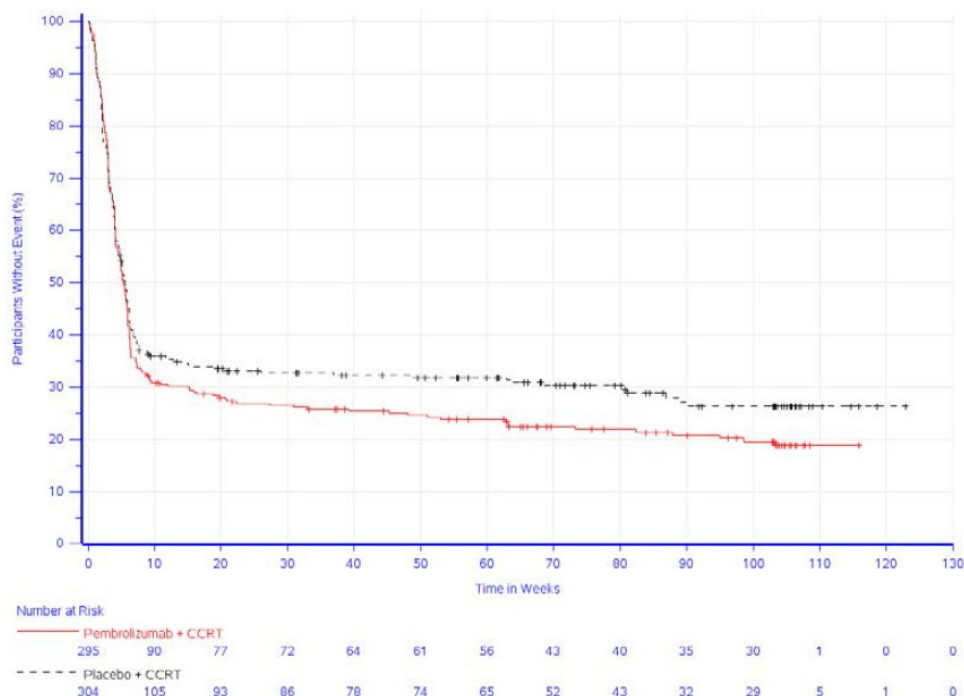


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs der Teilpopulation (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) der Studie KEYNOTE A18

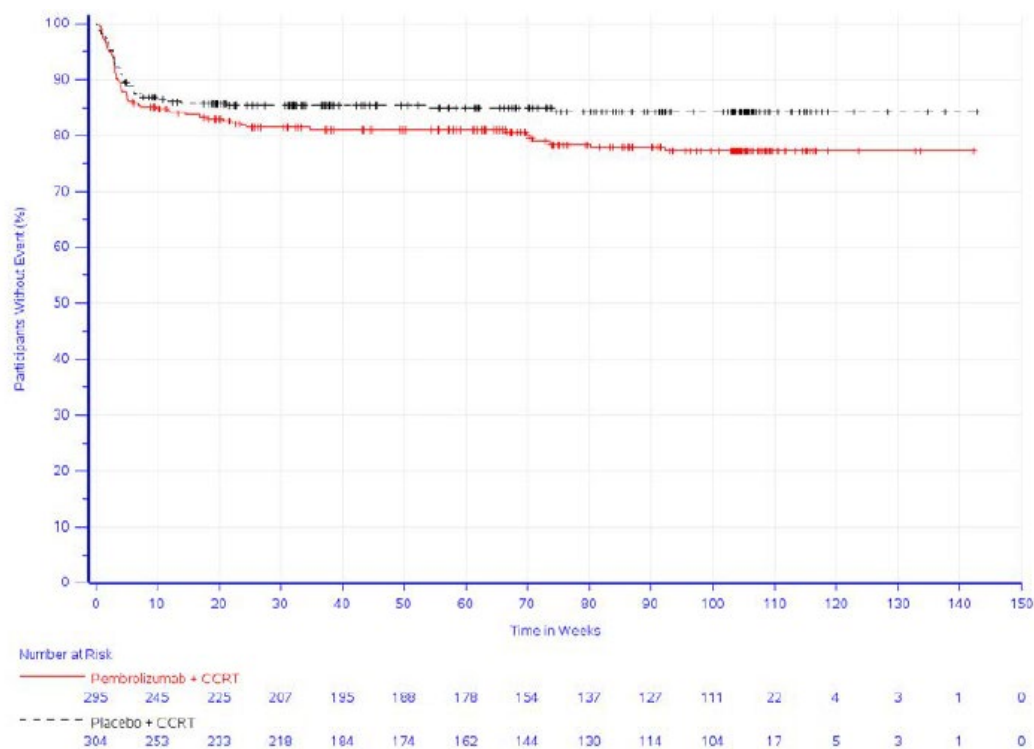


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs der Teilpopulation (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) der Studie KEYNOTE A18



Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der Teilpopulation (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) der Studie KEYNOTE A18



Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, SUEs) der Teilpopulation (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) der Studie KEYNOTE A18



Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UEs) der Teilpopulation (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014) der Studie KEYNOTE A18