

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-383 Tisotumab Vedotin

Stand: März 2024

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

Tisotumab Vedotin

[Behandlung des rezidivierten/metastasierten Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie]

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.	nicht angezeigt
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: - Cemiplimab: Beschluss vom 19. Oktober 2023 - 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:	
Tisotumab Vedotin N.A. Tivdak	<p>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</p> <p>Tisotumab Vedotin ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie.</p>
Zytostatika	
Bleomycin L01DC01 Bleo-cell	<p>Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plattenepithelkarzinomen (SCC) von [...] Zervix
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin ist zur palliativen Therapie von Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung angezeigt.
Cisplatin L01XA01 generisch	<p>Cisplatin wird angewendet in Kombination mit einer Strahlentherapie zur Behandlung des Zervixkarzinoms.</p> <p>Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.</p>
Ifosfamid L01AA06 generisch	<p>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.</p>
Mitomycin L01DC03 generisch	<p>Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Zervixkarzinom - [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Topotecan L01CE01 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.
Cemiplimab L01FF06 Libtayo	Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.
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 ≥ 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-383 (Tisotumab Vedotin)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 6. Februar 2024

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.....	15
Referenzen	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
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
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten und Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie.

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 folgende am 15.01.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte 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 2413 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 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

AWMF, 2022 [1,5,6,7]

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

Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.2 (März 2022); AWMF-Registernummer: 032/033OL

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: 31.10.2025 (in Überarbeitung)

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

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 Vinorelbine 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 Ansprechraten.</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 Ansprechraten, aber nicht das Überleben. Bei den Kombinationschemotherapien mit Cisplatin konnte im Vergleich zu einer Monotherapie die Ansprechraten 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 % CI 0,02-0,12 (1,4 % vs. 36,7 %)
- Thrombozytopenien Grad 3/4 (4 Studien, n=1104): risk ratio 0,16, 95 % CI 0,05-0,48 (2,1 % vs. 18,3 %)
- Infektionen Grad 3/4 (2 Studien, n=552): risk ratio 0,42, 95 % CI 0,22-0,81 (4 % vs. 9,8 %)
- Renale Dysfunktion Grad 3/4 (3 Studien, n=980): risk ratio 0,81, 95 % CI 0,46-1,41 (5 % vs. 5,5 %, n.s.)
- Neuropathie Grad 3/4 (2 Studien, n=552): risk ratio 1,39, 95 % CI 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 Kombinationchemotherapie 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 Chemotherapie regimmen 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) d2 / Paclitaxel (135 mg/m²) 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 Gesamtansprechraten (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 chemonaive 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
B	Patientinnen mit metastasierten oder rediziviertem/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.	
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 (JC0G0505-Studie) 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), gastrointestinale 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 Gesamtansprechrate unter Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) in der Kohorte der multipel vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % (95 % Kl, 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 Gesamtansprechrate lag bei 14,6 % (95 % Kl, 7,8 % - 24,2 %); mit 2 Komplettrespondenzen 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% Kl, 9,1 - 14,1 Monate) in der PDL-1 positiven Gesamtkohorte (9,4 Monate ((95% Kl, 7,7 - 13,1) in der Gesamtpopulation). Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (10,2 %), Appetitsverlust (9,2 %), sowie Fatigue (9,2 %) und Diarrhoe (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 rezidivierten 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.

Referenzen aus Leitlinien

221. Tewari, K.S., et al., *Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer*. N Engl J Med, 2014. 370(8): p. 734-43.
444. Scatchard, K., et al., *Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: p. CD006469.
446. 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.
447. Kitagawa, R., et al. *Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015. 33, 2129-35 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4391
448. Rosen, V.M., et al., *Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2017. 27(6): p. 1237-1246.
693. Hirte, H.W., et al. *Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review (Structured abstract)*. International Journal of Gynecological Cancer, 2007. 17, 1194-1204.
695. Long, H.J., 3rd, et al., *Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2005. 23(21): p. 4626-33.
696. Lorusso, D., et al., *A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2014. 133(1): p. 117-23.
699. Kitagawa, R., et al., *A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2012. 125(2): p. 307-11.
700. Alberts, D.S., 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, 2012. 127(3): p. 451-5.
701. Muggia, F.M., et al., *Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 2004. 92(2): p. 639-43.
702. Sutton, G.P., et al., *A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium*. Gynecol Oncol, 1996. 63(1): p. 25-7.

703. Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*, 2000. 77(3): p. 446-9.
704. Lorusso, D., 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. *Ann Oncol*, 2010. 21(1): p. 61-6.
705. Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*, 1997. 15(2): p. 625-31.

Cibula D et al., 2023 [2,3,4]

ESGO/ESTRO/ESP - Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023

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:

- Original: January 1997 to January 2017 in MEDLINE
- Update: between January 2017 and March 2022

LoE/ GoR

LEVELS OF EVIDENCE	
I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted, randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized 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

Figure 2 Levels of evidence and grades of recommendations.

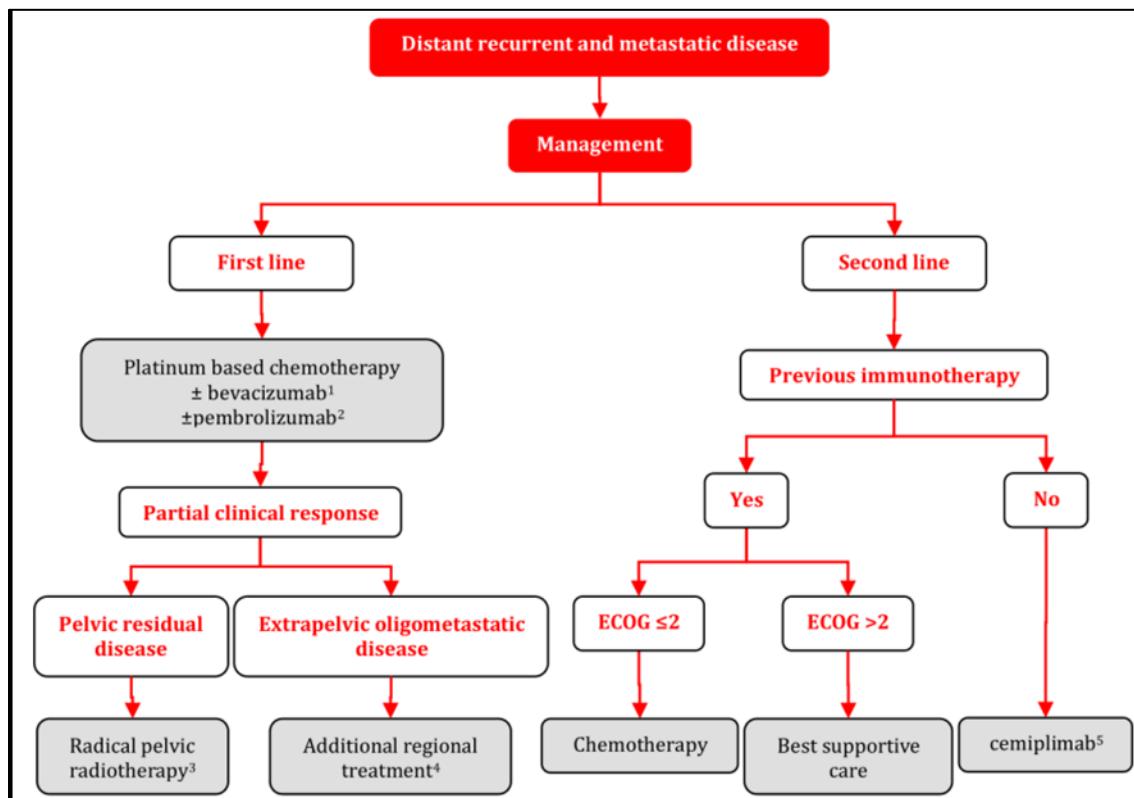
Sonstige methodische Hinweise

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

Recommendations

Distant Recurrent and Metastatic Disease

- Patients with recurrent/metastatic disease should have a full clinical-diagnostic evaluation to assess the extent of disease and the most appropriate treatment modality including best supportive care [V, A]
- Platinum-based chemotherapy±bevacizumab is recommended for chemo-naïve, medically fit patients with recurrent/metastatic disease. Carboplatin/paclitaxel and cisplatin/paclitaxel are the preferred regimens [I, A].
- The addition of bevacizumab to platinum-based chemotherapy is recommended when the risk of significant gastrointestinal/genitourinary toxicities has been carefully assessed and discussed with the patient [I, A].
- The addition of pembrolizumab to platinum-based chemotherapy±bevacizumab is recommended in patients with PD-L1 positive tumors, assessed as combined positive score (CPS) of 1 or more [I, A].
- Patients who progressed after first-line platinum-based chemotherapy should be offered treatment with the anti PD-1 agent, cemiplimab, regardless of PDL-1 tumor status as long as they had not previously received immunotherapy [I, A].
- Patients with distant metastatic disease at diagnosis, who have responded to systemic chemotherapy, could be considered for additional radical pelvic radiotherapy (including IGBT in selected cases). Those with residual oligometastatic disease after systemic treatment could also be considered for additional regional treatment (surgery, thermal ablation, radiotherapy) to involved sites [IV, C].
- Inclusion of patients with recurrent/metastatic disease in clinical trials is strongly recommended [V, A].



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

¹The addition of bevacizumab to platinum-based chemotherapy is recommended when the risk of significant gastrointestinal/genitourinary toxicity has been carefully assessed and discussed with the patient; ²The addition of pembrolizumab to platinum-based chemotherapy is recommended in patients with PD-L1 positive tumours, assessed as combined positive score of 1 or more; ³The patients with distant metastatic disease at diagnosis, who have responded to systemic chemotherapy, could be considered for additional radical pelvic radiotherapy (including image-guided brachytherapy in selected cases); ⁴Those with residual oligometastatic disease after systemic treatment could also be considered for additional regional treatment (surgery, thermal ablation, radiotherapy) to involved sites; ⁵Patients who progressed after first-line platinum based chemotherapy should be offered anti PD-1 cemiplimab if they had not previously received immunotherapy).

The phase 3 trial, GOG#240 analyzed the addition of bevacizumab, anti-VEGF agent, to the standard of care at that stage, platinum-doublet chemotherapy²⁰⁷. The introduction of the antiangiogenic agent bevacizumab has extended median overall survival from about 12 to 17 months, since becoming the standard of care for this population. The addition of bevacizumab to platinum-based chemotherapy led to an unprecedented improvement in median overall survival for those patients with recurrent/metastatic disease, however, a new specific adverse event linked to bevacizumab use appeared, fistula. At final analysis the overall incidence of fistula (Grade 2 and Grade 3) was 8.6% among patients treated with bevacizumab compared with 1.4% for those without. All patients who developed fistula had had prior radiotherapy. No fistulas resulted in surgical emergencies, sepsis, or death, and in addition to pelvic irradiation, other factors associated with fistula included pelvic disease, pre-existing hypertension, and current tobacco use²⁰⁷.

MK-3475-826/KEYNOTE-826 is a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study, designed to assess the benefit of adding pembrolizumab to chemotherapy with or without bevacizumab, in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer patients, in the frontline setting²⁰⁸. A total of 617 eligible patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive pembrolizumab/placebo plus platinum-based chemotherapy for up to 6 cycles and bevacizumab at the investigators' discretion. The dual primary endpoints were progression-free survival and overall survival, each tested sequentially in patients with a PD-L1 CPS ≥ 1 , in the intention-to-treat population, and finally, in patients with a PD-L1 CPS ≥ 10 . After a median follow-up of 22.0 months the overall survival at 24 months was 53.0% in the pembrolizumab group and 41.7% in the placebo group (HR 0.64; 95% CI, 0.50 - 0.81; p = 0.001), in the PD-L1 CPS ≥ 1 , intention-to-treat, and PD-L1 CPS ≥ 10 populations, respectively. Regarding the protocol-specified subgroup analysis, the overall survival benefit provided by the addition of pembrolizumab was generally consistent across all patient subgroups. However, PD-L1 CPS < 1 subgroup did not seem to obtain survival benefit among the PD-L1-selected subpopulations. Despite that the trial met its primary endpoint in the intent to treat population, based on the aforementioned subgroup analysis; both FDA and EMA have recently approved the use of pembrolizumab added to platinum-based chemotherapy plus or minus bevacizumab only for those patients whose tumours are CPS ≥ 1 .

The phase III trial EMPOWER-Cervical-1/GOG-3061/ENGOT-cx9 compared cemiplimab, an anti-PD-1 antibody, versus the investigator's choice of single-agent chemotherapy in patients with advanced cervical cancer who had progressed after first-line platinum-containing chemotherapy²⁰⁹. It is important to underscore the patients were included regardless of PD-L1 expression status. The primary endpoint was overall survival which was analyzed hierarchically in patients with squamous cell carcinoma followed by the intention-to-treat population. The trial was stopped, after the second planned interim analysis, based on pre-specified criteria for efficacy in the squamous-cell carcinoma population that demonstrated significantly improved overall survival in patients receiving cemiplimab monotherapy. Per-protocol final survival analysis was performed after 363 overall survival events were observed in the squamous-cell carcinoma patients' cohort, at a median follow-up of 30 months. These outcomes were recently presented at the 2022 ESMO congress. In the squamous cell carcinoma population, median overall survival was significantly longer with cemiplimab than with chemotherapy (10.9 months versus 8.8 months; HR 0.69; 95% CI, 0.56 - 0.85; p = 0.0023), as well as in the overall population (11.7 months versus 8.5 months; HR, 0.65; 95% CI, 0.54 - 0.79; p < 0.001). Moreover, overall survival was evaluated according to the status of PD-L1 in an exploratory analysis. In the most recent update, of 608 randomized patients, only 371 (61%) had valid baseline PD-L1 samples (182 in the cemiplimab arm and 189 in the chemotherapy arm). In the PD-L1 tested population, cemiplimab increased overall survival versus chemotherapy in patients with both PD-L1 $\geq 1\%$ (HR 0.61; 95% CI, 0.45 to 0.83) and PD-L1 < 1% (HR 0.65; 95% CI, 0.42 - 0.98), with 38% and 35% lower risk of death, respectively. Following the final overall survival results of this trial, on 13th October 2022, the European Committee for Medicinal Products for Human Use adopted a positive opinion for cemiplimab in the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer, regardless of PD-L1 status, and disease progression on or after platinum-based chemotherapy.

Chemotherapy is the standard treatment in stage IVB cervical cancer. However, given that many women have a significant pelvic disease burden. Due to this fact, several retrospective series have studied the role of pelvic radiation in addition to chemotherapy for primary treatment^{210,211}. The conclusion of all these series is that pelvic radiation in addition to chemotherapy gives a significant overall survival benefit.

Referenzen aus Leitlinien

207. 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* 390, 1654-1663 (2017).
208. Colombo, N., et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 385, 1856- 1867 (2021).
209. Tewari, K.S., et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 386, 544-555 (2022).
210. Perkins, V., et al. Incorporation of whole pelvic radiation into treatment of stage IVB cervical cancer: A novel treatment strategy. *Gynecol Oncol* 156, 100-106 (2020).
211. Xu, J.Y., et al. Local treatment improves survival in patients with stage IVB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 165, 538- 545 (2022).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2024) am 10.01.2024

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

Systematic Reviews in PubMed am 10.01.2024

verwendete Suchfilter:

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/therapy"[Mesh]
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 synthe*[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 synthe*[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 synthe*[tiab]))

#	Suchfrage
	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 ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 10.01.2024

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Uterine Cervical Neoplasms[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	#2 AND #3
5	(#1 OR #4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 15.01.2024

- 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. Beckmann MW, Stübs FA, Koch MC, Mallmann P, Dannecker C, Dietl A, et al. Diagnosis, therapy and follow-up of cervical cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-level, AWMF registry no. 032/033OL, may 2021) - part 1 with recommendations on epidemiology, screening, diagnostics and therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022;82(2):139-180.
2. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer - update 2023. *Virchows Arch* 2023;482(6):935-966.
3. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer - update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(5):649-666.
4. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer - update 2023. *Radiother Oncol* 2023;184:109682.
5. Fehm T, Stübs FA, Koch MC, Mallmann P, Dannecker C, Dietl A, et al. Diagnosis, therapy and follow-up of cervical cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-level, AWMF registry no. 032/033OL, may 2021) - part 2 with recommendations on psycho-oncology, rehabilitation, follow-up, recurrence, palliative therapy and healthcare facilities. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022;82(2):181-205.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 15.01.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version_2/LL_Zervixkarzinom_Langversion_2.2.pdf.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. 03.2022. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 15.01.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version_2/LL_Zervixkarzinom_Leitlinienreport_2.0.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 Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-383

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)
Sachverständige	
Datum	12. Februar 2024

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Bisheriger Standard in der Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie war die Immuntherapie mit Cemiplimab. Unklar ist derzeit, ob die Immuntherapie auch und im selben Maße nach Vortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wirksam ist. Bei Kontraindikationen gegen den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wird eine Monochemotherapie mit dem Ziel der Symptomlinderung empfohlen.
Stand des Wissens
Im Jahr 2020 erkrankten 4.640 Frauen neu an einem Zervixkarzinom. Die Inzidenz und die Zahl der Sterbefälle sinken leicht. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate lag 2020 bei 60 % [1, 2]. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms beträgt aktuell 53 Jahre.

Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht die 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 Platingabe erfolgen. Bei Patientinnen mit metastasiertem oder rezidiviertem/persistierenden Zervixkarzinom sollte Bevacizumab simultan, unabhängig von der Vorbehandlung mit einer Radio(-chemo)therapie, zur palliativen Erstlinientherapie Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel ergänzt werden. Bei Nachweis einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ wird die Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor empfohlen [2].

Bei Progress nach systemischer Erstlinientherapie wurde der Patientin bisher eine systemische Monotherapie angeboten [1]. Mögliche Therapieoptionen waren Nab-Paclitaxel [3], Vinorelbin [4], Ifosfamid [5], Topotecan [6], Pemetrexed [7] oder Irinotecan [8], wobei die hier erreichbaren Ansprechraten und Ansprechdauer sehr unbefriedigend sind.

Diese Empfehlungen haben sich im letzten Jahr grundlegend geändert. In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie EMPOWER-Cervical 1 wurde der Anti-PD-1-Antikörper Cemiplimab versus Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe getestet. Hier führte Cemiplimab zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit 12,0 vs 8,5 Monaten (HR 0,69; $p<0,001$). Bei Patientinnen mit einer PD-L1-Expression $<1\%$ war der Unterschied der Gesamtüberlebenszeit statistisch nicht signifikant [13], die Zulassung ist aber nicht auf Patientinnen mit PD-L1-Expression begrenzt. Cemiplimab führte in der Zulassungsstudie auch zur Steigerung der Ansprechraten (16,4 vs 6,3%), zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,75; $p<0,001$) und im Vergleich mit Chemotherapie zur Reduktion schwerer Nebenwirkungen [9]. Cemiplimab führte zur Verbesserung von verschiedenen Parametern der Lebensqualität [10].

Inzwischen wurde mit Pembrolizumab der erste Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zugelassen, begrenzt auf Patientinnen mit positiver PD-L1-Expression (CPS ≥ 1) [12]. Wie diese Patientinnen in der Zweitlinientherapie auf eine erneute Immuncheckpoint-Inhibition ansprechen, ist aber unklar.

Bei Patientinnen mit Kontraindikationen gegen den Einsatz eines Immuncheckpoint-Inhibitors kann bei Progression der Erkrankung nach platin-haltiger Chemotherapie eine Monochemotherapie angeboten werden. Es gibt allerdings keine Daten, die belegen, dass es eine Verbesserung des Overall-Survival im Vergleich zu „Best Supportive Care“ gibt. Zytostatika führen beim refraktären, rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom nach platinbasierter Vortherapie zu Remissionsraten von maximal 20% und zur Rückbildung symptomatischer Manifestationen.

Eine weitere Option für die Zweitlinien- und höhere Therapielinien ist der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (Combined positive score (CPS) ≥ 1). Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechraten unter Pembrolizumab in der Kohorte der intensiv vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monaten [12]. Die Wirksamkeit wurde durch Real-World-Daten bestätigt [13].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2019/2020. [RKI – Krebs in Deutschland – 2019/2020 \(krebsdaten.de\)](https://www.rki.de/DE/Content/HealthTopics/Cancer/Pages/02_Krebs_in_Deutschland_2019_2020.html)
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. 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](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.09.008).
4. 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)
5. 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. *Cancer* 73:1453-1455, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940301\)73:5<1453::aid-cncr2820730521>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1453::aid-cncr2820730521>3.0.co;2-x)
6. 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. *Gynecol Oncol* 77:446-449, 2000. DOI: [10.1006/gyno.2000.5807](https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5807)
7. 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. *Ann Oncol* 21:61-66, 2010. DOI: [10.1093/annonc/mdp266](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp266)
8. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP et al.: Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 15:625-631, 1997. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.2.625](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.625)
9. 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)
10. Oaknin A, Monk BJ, Vergote I et al.: EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer. *Eur J Cancer* 174:299-309, 2022. DOI: [10.1016/j.ejca.2022.03.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.016)
11. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS et al.: First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 41:5505-5511, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00914](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00914)

12. Frenel J-S, Le Tourneau C, O'Neil B, 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* 35:4035-4041. 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.5471](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.5471)
13. Choi MC, Kim Y-M, Lee J-W, et al. Real-world experience of pembrolizumab monotherapy in patients with recurrent or persistent cervical cancer: a Korean multi-center retrospective study (KGOG1041). *Cancers (Basel)* 12:3188-3188, 2020. DOI: [10.3390/cancers12113188](https://doi.org/10.3390/cancers12113188)