

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

10. März 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Pembrolizumab
(Zervixkarzinom, Stadium III – IVA,
Kombination mit Radiochemotherapie)**

**veröffentlicht am 17. Februar 2025
Vorgangsnummer 2024-11-15-D-1123
IQWiG Bericht Nr. 1936**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Klinische Bewertung des Nutzens
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Imfinzi®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Zervixkarzinom. Pembrolizumab ist ein PD-L1-Inhibitor und zugelassen in Kombination mit Radiochemotherapie (perkutane Strahlentherapie, gefolgt von einer Brachytherapie) zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab

| G-BA | | pU | | IQWiG | |
|-----------|---|--------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| Subgruppe | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| - | Perkutane Strahlentherapie, Cisplatin, Brachytherapie | erheblich | Hinweis | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt |

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) nimmt aktuelle Empfehlungen der Fachgesellschaften auf.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patientinnen mit Hochrisiko-Zervixkarzinom. Die Zulassung ist beschränkt auf Patientinnen in den Stadien III-IVA (FIGO 2014) (N- und N+).
- In dieser zulassungskonformen Population führte die Kombination der Radiochemotherapie mit Pembrolizumab gegenüber Radiochemotherapie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zur Erhöhung der Überlebensrate nach >30 Monaten.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Hinzunahme von Pembrolizumab signifikant gesteigert. Die Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Profil von Pembrolizumab. Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war im Pembrolizumab-Arm erhöht.
- Im Bericht des IQWiG wird eine Aufrechnung der Verlängerung der Gesamtüberlebensrate gegenüber den Nebenwirkungen vorgenommen. Die Anwendung einer validierten Methodik ist hier nicht erkennbar.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad A (Skala für die kurative Therapie A (hoch) – C (niedrig)).

Die kombinierte Immunradiochemotherapie ist der neue Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom in den Stadien III-IVA (N- und N+).

2. Einleitung

Im Jahr 2020 erkrankten 4.460 Frauen neu an einem Zervixkarzinom. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag 2018 bei 64 % und die 10-Jahres Überlebensrate bei 60 %. Für die Stadien III und IV ist das relative 5-Jahresüberleben deutlich schlechter: 52% bzw. 18% [1]. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel bei 35 – 39 Jahren, danach sinkt die Inzidenz langsam. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms beträgt aktuell 53 Jahre.

3. Stand des Wissens

Standard bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom im FIGO 2014 Stadium III-IVA ist [2 - 4]:

- Radiochemotherapie, durchgeführt als
 - o perkutane Strahlentherapie (EBRT), gefolgt von Brachytherapie
 - o in Kombination mit Cisplatin.

Mehrere Phase-II-Studien haben in den letzten Jahren Hinweise auf eine Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim rezidivierten / refraktären Zervixkarzinom gegeben [5, 6]. Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper vom Isotyp IgG4. Er wird intravenös appliziert. Daten zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie beim Hochrisiko-Zervixkarzinom

| Studie | Patientinnen | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | PFÜ ² (HR ³) | ÜL ⁵ (HR ⁴) |
|----------------------|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------------|---|--|
| KEYNOTE A18 [7] | lokal fortgeschritten | Radiochemotherapie + Placebo | Radiochemotherapie + Pembrolizumab | 1060 | | n.e. vs n.e. ^{6,8} 0,67 p < 0,040 |
| KEYNOTE A18, Dossier | Stadium III-IVA | Radiochemotherapie + Placebo | Radiochemotherapie + Pembrolizumab | 601 | n.e. vs n.e. ⁸ 0,57 ⁷ p < 0,001 | n.e. vs n.e. 0,57 p = 0,004 |

¹ N – Anzahl Pat.; ² PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben; Ereignisrate; ⁵ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁶ n. e. – nicht erreicht; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**;

Pembrolizumab wurde im Januar 2024 von der FDA und im Oktober 2024 in der EU in dieser Indikation zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Standard in der Therapie dieser Patientinnen war die Radiochemotherapie mit perkutaner Strahlentherapie, gefolgt von Brachytherapie, in Kombination mit Cisplatin / Paclitaxel. Dem entspricht die ZVT.

4.2. Studie

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Studie ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18. Sie nahm Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, Hochrisiko-Zervixkarzinom auf. Zu differenzieren sind:

- Gesamtpopulation: Stadium IB2 bis IIB (N+), Stadium III-IVA (N- und N+) n = 1060
- Zulassungskonforme Population: Stadium III-IVA (N- und N+) n = 601

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [].

Die Therapie wurde folgendermaßen appliziert:

- Cisplatin 40 mg/m² wöchentlich über 5 Zyklen (optional 6 Zyklen)
- Perkutane Strahlentherapie über 40 Tage, gefolgt von Brachytherapie mit einer Gesamtstrahlendosis von mindestens 80 Gy
- Pembrolizumab oder Placebo 200 mg i.v. alle 3 Wochen über 5 Zyklen, gefolgt Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen über 15 Zyklen.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patientinnen mit Zervixkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war koprimärer Endpunkt von KEYNOTE A18. Der Endpunkt wurde in der Gesamtstudie und in der Population der Patientinnen im Stadium (FIGO 2014) III–IVA erreicht. Die Zulassung beschränkt sich auf Patientinnen im Stadium (FIGO 2014) III–IVA.

Der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Der Effekt von Pembrolizumab ist nachhaltig, er verstärkt sich mit längerer Nachbeobachtungsdauer.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war einer der koprimären Endpunkte von KEYNOTE A18. In der zulassungskonformen Population war der Median in beiden Armen zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate im Pembrolizumab-Arm lag mit 86% etwas höher als im Placebo-Arm mit 81%. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 erhoben. Bei der emotionalen Funktion zeigte sich im EORTC QLQ-C30 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. In den Funktionsskalen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad ≥ 3 im Pembrolizumab-Arm bei 78%, im Placebo-Arm bei 70%. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf.

In der zulassungskonformen Population lag die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse im Pembrolizumab-Arm bei 21%, im Placebo-Arm bei 15%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er erkennt den Unterschied in der Überlebenszeit. Im Vorschlag der Bewertung wird der Vorteil in der Überlebenszeit gegen die Nebenwirkungen aufgerechnet. Hierfür fehlt weiterhin eine validierte Methodik.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Kombinationstherapie

Pembrolizumab wird in der Erhaltungstherapie nicht regelhaft in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

6. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [8].

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab A

7. Diskussion

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine hohe Wirksamkeit beim Zervixkarzinom, zunächst in der rezidierten/refraktären Situation gezeigt [1]. Jetzt wurde gezeigt, dass der frühe Einsatz bei Hochrisiko-Patientinnen das Auftreten von Rezidiven verhindern, die Gesamtüberlebenszeit verlängern und die Überlebensrate erhöhen kann. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Definition von Hochrisikopatientinnen

In die Zulassungsstudie wurden auch Patientinnen in den Stadien Stadium IB2 bis IIB (N+) aufgenommen. In der Gesamtauswertung zeigte sich ein Überlebensvorteil, allerdings wurde die Zulassung auf die Patientinnen in den Stadien III-IVA (N- und N+) beschränkt. Diese Entscheidung der EMA ist aufgrund des größeren Unterschieds in dieser Risikogruppe zugunsten von Pembrolizumab nachvollziehbar und in Übereinstimmung mit der Entscheidung der FDA. Wünschenswert ist eine bessere Identifikation von Patientinnen, die auf die zusätzliche Immuntherapie ansprechen. Hier sind weitere, zellbiologische und molekulargenetische Daten erforderlich.

Insgesamt ist die Auswertung der Überlebenszeit noch unreif. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in allen Subgruppen nicht erreicht.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Pembrolizumab sind substanzklassenspezifisch. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurde durch Pembrolizumab signifikant gesteigert. Sie liegt sowohl in der Inzidenz als auch in der Ausprägung im Rahmen früherer Studien mit Pembrolizumab. Klinisch sind keine neuen Sicherheitssignale erkennbar.

Die kombinierte Immunradiochemotherapie ist der neue Standard in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom in den Stadien III-IVA (N- und N+).

8. Literatur

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

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Matthias Beckmann (Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik), Prof. Dr. Tanja Fehm, Universitätsklinikum Düsseldorf, Frauenklinik, Düsseldorf), Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow), und PD Dr. Frederik Stübs (Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik) erarbeitet.