

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.07.2022 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab (nachfolgend als Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ) bei erwachsenen Patientinnen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom <sup>b</sup> mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); Erstlinie <sup>d</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c</sup>
2	erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom <sup>b</sup> mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1); nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Der G-BA geht davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Operation und / oder Radio(chemo)therapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt. Somit kommen die nicht medikamentösen Behandlungsoptionen Operation und Radio(chemo)therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und / oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.  
 c. In Leitlinien werden die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab empfohlen. Der Wirkstoff Paclitaxel ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab; Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder Patientinnen, für die Cisplatin ungeeignet ist); Cisplatin in Kombination mit Topotecan; Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder Patientinnen, für die Cisplatin ungeeignet ist); Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für Patientinnen, für die eine platinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist)  
 d. keine vorherige systemische Chemotherapie, außer bei Anwendung als Sensibilisator bei der Strahlentherapie  
 e. Für die vorliegende Patientenpopulation werden verschiedene Therapieoptionen in Leitlinien genannt. Einzelne der in Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen: Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Monotherapien als geeignete Komparatoren erachtet: Nab-Paclitaxel; Vinorelbin; Ifosfamid; Topotecan; Pemetrexed; Irinotecan; Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom)

CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; Erstlinie
- Fragestellung 2: Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Fragestellung 1: Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; Erstlinie**

#### ***Studienpool und Studiendesign***

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab wird die Studie KEYNOTE 826 eingeschlossen.

Die Studie KEYNOTE 826 ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Die Chemotherapie umfasste in beiden Studienarmen jeweils die Wirkstoffkombinationen Cisplatin + Paclitaxel oder Carboplatin + Paclitaxel.

Eingeschlossen wurden in der Studie KEYNOTE 826 erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom (Plattenepithelkarzinom, adenosquamöses Karzinom oder Adenokarzinom), das zuvor nicht mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wurde. Darüber hinaus durften die Patientinnen nicht für kurative Therapieansätze, wie z. B. eine Operation und / oder Bestrahlung infrage kommen und sollten sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1, befinden. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig von der PD-L1-Expression.

Insgesamt wurden 617 Patientinnen in der Studie KEYNOTE 826 eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab (N = 308) oder Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (N = 309) randomisiert zugeteilt wurden.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der Studie KEYNOTE 826 in Zyklen von 3 Wochen und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation.

In der Studie KEYNOTE 826 sollten alle Wirkstoffkomponenten der Chemotherapie als auch Bevacizumab gemäß lokaler Zulassung und / oder Praxis angewendet werden. Insgesamt erscheint die Dosierung aller Wirkstoffkomponenten in der Studie KEYNOTE 826 plausibel.

Mindestens 35,9 % (höchstens 38,5 %; diskrepante Angaben in Modul 4 A) der relevanten Teilpopulation erhielt in der Studie KEYNOTE 826 keine Kombinationstherapie mit Bevacizumab. Gemäß S3-Leitlinie sollten Patientinnen mit metastasiertem oder rezidiviertem / persistierendem Zervixkarzinom simultan Bevacizumab erhalten. Die Gründe, weshalb die zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab nach Ermessen der Prüferin bzw. des

Prüfärztes nicht angezeigt war, wurden zwar gemäß Sample Case Report Form erhoben, liegen jedoch in den Studienunterlagen nicht vor. Zudem liegen keine Kriterien vor, anhand derer Prüferärztinnen bzw. Prüferärzte die Therapieentscheidung trafen. Es bleibt daher unklar, ob für alle Patientinnen, die keine Kombinationstherapie mit Bevacizumab erhalten haben, die Behandlung mit Bevacizumab grundsätzlich nicht angezeigt war. Diese Unsicherheit wird bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 826 berücksichtigt.

Primärere Endpunkte der Studie KEYNOTE 826 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

#### *Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 826*

Gemäß der Zulassung ist Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab angezeigt zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ).

Entsprechend der Zulassung für Pembrolizumab betrachtet der pU in Modul 4 A aus der Studie KEYNOTE 826 ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen mit einem PD-L1  $CPS \geq 1$ . Diese Teilpopulation umfasst 273 Patientinnen im Interventionsarm und 275 Patientinnen im Komparatorarm.

Insgesamt bildet die vom pU betrachtete Teilpopulation die relevante Population im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat ab und wird demnach für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

#### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 826*

##### *Umsetzung der Kombinationschemotherapie in der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 826*

Pembrolizumab 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 zugelassen. In der Studie KEYNOTE 826 umfasste die Chemotherapie die Wirkstoffkombinationen Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin.

Gemäß S3-Leitlinie gilt die Kombination Paclitaxel + Cisplatin und Bevacizumab als Standard in der Erstlinientherapie des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom. Dabei kann Cisplatin durch Carboplatin äquivalent ersetzt werden bei Patientinnen mit Cisplatin-Vorbehandlung.

In der Studie KEYNOTE 826 hat 15,2 % der relevanten Teilpopulation eine Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin + Paclitaxel und 81,2 % der relevanten Teilpopulation eine Kombinationschemotherapie bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel

erhalten. Für 3,5 % der relevanten Teilpopulation fehlen die Angaben zur Wirkstoffkombination der Chemotherapie.

Von den Patientinnen, die im Rahmen der Studie KEYNOTE 826 eine Kombinationschemotherapie bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel erhalten haben, waren 57,8 % vorbehandelt mit einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin und 42,2 % Cisplatin-naiv. Unter den Cisplatin-naiven Patientinnen bestand für 54,8 % (18,8 % der relevanten Teilpopulation) der Patientinnen eine medizinische Rationale, die eine Behandlung mit Cisplatin ausschloss. Für 45,2 % der Cisplatin-naiven Patientinnen (15,5 % der relevanten Teilpopulation) bestand keine medizinische Rationale gegen die Anwendung von Cisplatin.

Insgesamt erhielt in der Studie KEYNOTE 826 mindestens 15,5 % der relevanten Teilpopulation entgegen der Empfehlung der S3-Leitlinie eine Kombinationschemotherapie mit Carboplatin anstelle von Cisplatin. Die aus dieser Abweichung von den Leitlinienempfehlungen resultierende Unsicherheit wird bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 826 berücksichtigt.

#### Studie KEYNOTE 826 erlaubt ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für eine Teilpopulation

Die in der Studie KEYNOTE 826 eingesetzten Vergleichstherapien stellen relevante Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Allerdings decken die eingesetzten Vergleichstherapien nicht alle für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen (gemäß Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) im Anwendungsgebiet ab. Folglich erlaubt die Studie KEYNOTE 826 ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab für die Patientinnen, für die Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab gemäß ärztlicher Maßgabe eine geeignete Behandlungsoption darstellt. Für Patientinnen, für die andere Behandlungsoptionen gemäß ärztlicher Maßgabe angezeigt sind, liegen keine Daten vor.

#### *Datenschnitt*

Die Studie KEYNOTE 826 ist noch laufend. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegt der 1. Datenschnitt vom 03.05.2021 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.

#### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs), als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt.

### ***Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit***

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der Abweichungen von den Leitlinienempfehlungen beim Einsatz von Bevacizumab und Cisplatin reduziert. Auf Basis der Studie KEYNOTE 826 können daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### ***Ergebnisse***

#### *Mortalität*

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab.

#### *Morbidität*

#### *Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 [EORTC QOL-C30])*

##### ▪ *Dyspnoe*

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### ▪ *Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö*

Für die Endpunkte Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Symptomatik (erhoben mittels EORTC QOL – Cervical Cancer Module [CX24])*

##### ▪ *Periphere Neuropathie*

Für den Endpunkt periphere Neuropathie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab +

Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- *Symptomerleben, Lymphödem, menopausale Symptome, sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit*

Für die Endpunkte Symptomerleben, Lymphödem und menopausale Symptome zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- *Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

##### *EORTC QLQ C30*

- *Globaler Gesundheitsstatus*

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen im Alter von < 65 Jahren ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab. Für Patientinnen im Alter von ≥ 65 Jahren ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab.

- *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion*

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### EORTC QLQ-CX24

- *Sexuelle Aktivität, Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben, sexueller Genuss, Körperbild*

Für die Endpunkte sexuelle Aktivität, Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben und Körperbild zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Nebenwirkungen

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab.

#### Spezifische UEs

- *Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab.

- *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab.

**Fragestellung 2: Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt**

***Ergebnisse***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom und PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1), für die nach einer Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab (in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 1 zeigen sich in der Gesamtschau sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Zudem zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Patientinnen < 65 Jahre, sowie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bei Patientinnen  $\geq$  65 Jahre. Des Weiteren zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, das spezifische UEs Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs) sowie den Endpunkt Abbruch wegen UEs jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit z. T. erheblichen Ausmaß. Dabei ist von wesentlichen Überschneidungen zwischen den Endpunkten Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs) sowie immunvermittelte schwere UEs auszugehen. Insgesamt stellen die negativen Effekte das erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom und PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1), ohne vorherige systemische Chemotherapie (außer bei Anwendung als Sensibilisator bei der Strahlentherapie), für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab eine geeignete Therapieoption nach ärztlicher Maßgabe darstellt, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Für Patientinnen, für die Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab keine geeignete Therapieoption darstellt, ist der Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab nicht belegt.

Für Fragestellung 2 legt der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom und PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ), für die nach einer Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab (in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab).

Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom <sup>b</sup> mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1); Erstlinie <sup>c</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen, für welche Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen, für welche Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab keine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
2	erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom <sup>b</sup> mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1); nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>f</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Der G-BA geht davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Operation und / oder Radio(chemo)therapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt. Somit kommen die nicht medikamentösen Behandlungsoptionen Operation und Radio(chemo)therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und / oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.  
 c. In Leitlinien werden die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab empfohlen. Der Wirkstoff Paclitaxel ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab; Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder Patientinnen, für die Cisplatin ungeeignet ist); Cisplatin in Kombination mit Topotecan; Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder Patientinnen, für die Cisplatin ungeeignet ist); Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für Patientinnen, für die eine platinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist)  
 d. In die Studie KEYNOTE 826 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq$  2 übertragen werden können.  
 e. keine vorherige systemische Chemotherapie, außer bei Anwendung als Sensibilisator bei der Strahlentherapie  
 f. Für die vorliegende Patientenpopulation werden verschiedene Therapieoptionen in Leitlinien genannt. Einzelne der in Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen: Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Monotherapien als geeignete Komparatoren erachtet: Nab-Paclitaxel; Vinorelbin; Ifosfamid; Topotecan; Pemetrexed; Irinotecan; Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom)  
 CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.