



IQWiG-Berichte – Nr. 1446

# **Pembrolizumab (Zervixkarzinom) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A22-70  
Version: 1.0  
Stand: 28.10.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Pembrolizumab (Zervixkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

26.07.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-70

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Volker Heilmann, Praxis-Günzburg, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Selver Altin
- Christiane Balg
- Ana Liberman
- Annika Orland
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

### **Schlagwörter**

Pembrolizumab, Zervixtumoren, Nutzenbewertung, NCT03635567

### **Keywords**

Pembrolizumab, Uterine Cervical Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03635567

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>3</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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 angezeigt.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, plus Anhänge in Teil I. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA<sup>1</sup>). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

<sup>1</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## **Teil I: Nutzenbewertung**

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>I.6</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 2 Fragestellung .....</b>	<b>I.22</b>
<b>I 3 Fragestellung 1: Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; Erstlinie.....</b>	<b>I.25</b>
<b>I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.25</b>
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	I.25
I 3.1.2 Studiencharakteristika .....	I.26
<b>I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.43</b>
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.43
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.45
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.47
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.54
<b>I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.56</b>
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.56
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.61
<b>I 4 Fragestellung 2: Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt .....</b>	<b>I.63</b>
<b>I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.63</b>
<b>I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.63</b>
<b>I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.63</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....</b>	<b>I.65</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.68</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien .....</b>	<b>I.70</b>
<b>I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven .....</b>	<b>I.71</b>
<b>I Anhang B.1 Mortalität .....</b>	<b>I.71</b>
<b>I Anhang B.2 Morbidität .....</b>	<b>I.72</b>
<b>I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....</b>	<b>I.78</b>
<b>I Anhang B.4 Nebenwirkungen.....</b>	<b>I.83</b>
<b>I Anhang B.5 Subgruppenanalysen .....</b>	<b>I.86</b>

<b>I Anhang C</b>	<b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>I.87</b>
<b>I Anhang D</b>	<b>Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) .....</b>	<b>I.97</b>
<b>I Anhang E</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.100</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.11
Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.23
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.25
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.27
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.29
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.36
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation).....	I.37
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) .....	I.39
Tabelle 11: Angaben zur ersten systemischen Folgetherapie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation).....	I.40
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab.....	I.42
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab .....	I.44
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab .....	I.46
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) .....	I.48
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation).....	I.55

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) .....	I.57
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) .....	I.61
Tabelle 19: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.66
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) .....	I.88
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) .....	I.92
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )– RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation).....	I.93
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) .....	I.95
Tabelle 24: Kategorien immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (Gesamtpopulation).....	I.97
Tabelle 25: Kategorien immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (Gesamtpopulation).....	I.98
Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (Gesamtpopulation).....	I.99

## I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.71
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erschöpfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.72
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.72
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021).....	I.73
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021).....	I.73
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.74
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.74
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.75
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021).....	I.75
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomerleben (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.76
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lymphödem (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.76
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.77
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt menopausale Symptome (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.77
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021).....	I.78

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021).....	I.78
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.79
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.79
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.80
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.80
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.81
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.81
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.82
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.82
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.83
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.83
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente), Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021).....	I.84
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021).....	I.84
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021).....	I.85
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]), Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.85
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Alter $< 65$ Jahre, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....	I.86

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Alter  $\geq 65$  Jahre, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021) .....I.86

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-CX24	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module
ESMO	European Society for Medical Oncology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## **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.

## I 2 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  $\pm$  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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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>e</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>e</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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Fragestellung 1: Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; Erstlinie

#### I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 04.05.2022)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 04.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 04.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 04.05.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 11.08.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja / nein [Zitat])
KEYNOTE 826	ja	ja	nein	ja [1]	ja [2-4]	ja [5,6]
a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin b. Studie, für die der pU Sponsor war. c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. d. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab wird die Studie KEYNOTE 826 eingeschlossen. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

In der Studie KEYNOTE 826 wurde Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab mit den Therapieoptionen Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab verglichen, sodass diese Studie ausschließlich dazu geeignet ist, Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab für die Patientengruppe zu treffen, für welche Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Für Patientinnen, für die gemäß ärztlicher Maßgabe andere Behandlungsoptionen (siehe Tabelle 4) geeignet sind, liegen keine Daten vor.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  1) ist in Abschnitt I 3.1.2 beschrieben.

### **I 3.1.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
KEYNOTE 826	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom <sup>c</sup> und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ohne vorherige systemische Chemotherapie<sup>d</sup></li> <li>▪ ohne kurative Behandlungsoption (z. B. Operation und / oder Bestrahlung)</li> <li>▪ ECOG-PS 0 oder 1</li> </ul>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab <sup>e</sup> (N = 308) Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab <sup>e</sup> (N = 309)  davon relevante Teilpopulation (PD-L1 CPS ≥ 1): Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab <sup>e</sup> (n = 273) Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab <sup>e</sup> (n = 275)	Screening: ≤ 28 Tage  Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen oder maximal 35 Behandlungszyklen <sup>f</sup> mit Pembrolizumab bzw. 6 Behandlungszyklen <sup>g</sup> mit Chemotherapie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin  Beobachtung <sup>h</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende	151 Studienzentren in Argentinien, Australien, Chile, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Peru, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine, USA  10/2018–laufend Datenschnitt: 03.05.2021 <sup>i</sup>	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
<p>a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Plattenepithelkarzinom, adenosquamöses Karzinom oder Adenokarzinom der Zervix</p> <p>d. Eine vorrangegangene Chemotherapie, die als radiosensibilisierendes Mittel eingesetzt wurde, war erlaubt, sofern diese <math>\geq 2</math> Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde und alle behandlungsbedingten Toxizitäten abgeklungen waren.</p> <p>e. Die Behandlung mit Bevacizumab erfolgte gemäß lokaler Praxis und im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers. Die Wahl von Bevacizumab als Wirkstoffkomponente der Studienmedikation musste vor der Randomisierung erfolgen.</p> <p>f. Patientinnen, die nach mindestens 8 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab ein komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 erreicht haben, durften die Behandlung nach 2 weiteren Zyklen unterbrechen. Die Behandlung konnte im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Erkrankung für weitere 17 Zyklen fortgesetzt werden (Second-Course-Phase). Patientinnen, die nach 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab ein Tumoransprechen (stabile Erkrankung bzw. partielles oder vollständiges Ansprechen) hatten und keine andere Folgetherapie bekommen haben, konnten im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Erkrankung ebenfalls für weitere 17 Zyklen mit Pembrolizumab behandelt werden. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (03.05.2021) befanden sich keine Patientinnen in der Second-Course-Phase.</p> <p>g. Sofern Patientinnen die Chemotherapie vertragen haben und einen anhaltenden klinischen Nutzen aufwiesen, konnte die Chemotherapie nach Rücksprache mit dem pU über 6 Zyklen hinaus fortgesetzt werden.</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>i. Präspezifizierte Interimsanalyse nach ca. 370 PFS-Ereignissen in der relevanten Teilpopulation (PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>).</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death – Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention <sup>b</sup>	Vergleich <sup>b</sup>
KEYNOTE 826	Pembrolizumab 200 mg i. v. als 30-minütige Infusion, alle 3 Wochen + Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., alle 3 Wochen + Cisplatin <sup>c</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., alle 3 Wochen <sup>d</sup> oder Carboplatin AUC 5 i. v., alle 3 Wochen ± Bevacizumab <sup>e</sup> 15 mg/kg i. v., alle 3 Wochen	Placebo i. v. als 30-minütige Infusion, alle 3 Wochen + Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., alle 3 Wochen + Cisplatin <sup>c</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., alle 3 Wochen <sup>d</sup> oder Carboplatin AUC 5 i. v., alle 3 Wochen ± Bevacizumab <sup>e</sup> 15 mg/kg i. v., alle 3 Wochen
<b>Dosisanpassungen<sup>f</sup>:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab: Dosisunterbrechung (für maximal 12 Wochen) / Therapieabbruch aufgrund von Toxizität (z. B. immunvermittelten UEs, infusionsbedingten Reaktionen) erlaubt</li> <li>▪ Paclitaxel, Cisplatin, Carboplatin, Bevacizumab: Dosisreduktion, -unterbrechung (für maximal 6 Wochen) oder Therapieabbruch gemäß lokaler Zulassung und / oder lokaler Praxis erlaubt</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemische Chemotherapie gegen das Zervixkarzinom<sup>g</sup></li> <li>▪ Strahlentherapie<sup>h</sup> ≤ 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▪ Antikörper gegen PD-1, PD-L1, PD-L2 oder Wirkstoffe, die gegen einen anderen stimulierenden oder co-inhibierenden T-Zell-Rezeptor gerichtet sind (z. B. CTLA-4, OX 40, CD137) oder jegliche andere Immuntherapie</li> <li>▪ chronische systemische Steroidtherapie (&gt; 10 mg Prednisonäquivalent / Tag) oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie ≤ 7 Tage vor Randomisierung</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie</li> <li>▪ andere Chemotherapien</li> <li>▪ Immuntherapien</li> <li>▪ Strahlentherapie<sup>i</sup></li> </ul>		
<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glukokortikoide                         <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zur Behandlung von immunvermittelten UEs</li> <li>▫ zur Prophylaxe von allergischen Therapiereaktionen<sup>j</sup> bzw. als Prämedikation vor einer Chemotherapie</li> <li>▫ in physiologischer Dosierung von 10 mg / Tag Prednison oder Äquivalent</li> <li>▫ inhalativ zur Asthmabehandlung</li> </ul> </li> <li>▪ G-CSF zur prophylaktischen Behandlung einer behandlungsbedingten Neutropenie</li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention <sup>b</sup>	Vergleich <sup>b</sup>
	a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin b. Vor der Randomisierung legte die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt die Behandlung mit Cisplatin oder Carboplatin sowie mit oder ohne Bevacizumab fest. Folgende Reihenfolge der Studienbehandlung wird empfohlen: 1. Pembrolizumab oder Placebo, 2. Paclitaxel, 3. Cisplatin oder Carboplatin, 4. Bevacizumab c. Sofern aufgrund klinischer Faktoren notwendig (z. B. beeinträchtigte Nierenfunktion), konnten Patientinnen im Studienverlauf von Cisplatin auf Carboplatin wechseln. d. Cisplatin durfte sowohl an Tag 1 als auch an Tag 2 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht werden, sofern dies der lokalen Praxis entsprach. e. Gemäß lokaler Zulassung / Praxis konnte die Behandlung mit Bevacizumab nach Abbruch aller anderen Studienmedikationen bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. f. Jeder Wirkstoff der Kombinationstherapie durfte unabhängig von den anderen Wirkstoffen unterbrochen, reduziert (ausgenommen Pembrolizumab) oder abgebrochen werden, wenn die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt die Toxizität eindeutig einer Komponente zugordnen konnte. g. Eine vorrangegangene Chemotherapie, die als radiosensibilisierendes Mittel eingesetzt wurde, war erlaubt, sofern diese $\geq 2$ Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde und alle behandlungsbedingten Toxizitäten abgeklungen waren. h. Bei palliativer Strahlentherapie ( $\leq 2$ Wochen) von Nicht-ZNS-Erkrankungen war eine 1-wöchige Auswaschphase erlaubt. i. Eine palliative Bestrahlung von symptomatischen Läsionen war nach Rücksprache mit dem pU erlaubt, sofern dies keine Zielläsion gemäß RECIST 1.1 Kriterien betraf. j. z. B. auf Paclitaxel und / oder i. v. Kontrastmittel AUC: Area under the Curve; CD137: Cluster of Differentiation 137; CTLA-4: Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4, G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; OX-40: Cluster of Differentiation 134; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem	

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. Die Wahl der Kombinationschemotherapie als auch die Therapieentscheidung zur Behandlung mit oder ohne Bevacizumab erfolgte vor der Randomisierung im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes.

Eingeschlossen wurden in der Studie KEYNOTE 826 erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom (Plattenepithelkarzinom, adenosquamöses Karzinom oder Adenokarzinom), dass 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)  $\leq 1$ , befinden.

Eine Voraussetzung für die Randomisierung war das Vorliegen einer archivierten Tumorgewebeprobe oder eine neu gewonnene Kern- oder Exzisionsbiopsie einer zuvor nicht bestrahlten Tumoreläsion zur prospektiven Bestimmung des PD-L1 Status. Dieser wurde durch ein Zentrallabor mit dem PD-L1 ICH 22C3 pharmaDx Assay [5] bestimmt. 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 Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen Metastasierung (gemäß International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] 2009, Stadium IVB) zum Zeitpunkt der Diagnose (ja vs. nein), Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers Bevacizumab zu verwenden (ja vs. nein) und PD-L1 Status (CPS < 1 vs.  $1 \leq \text{CPS} < 10$  vs.  $\text{CPS} \geq 10$ ).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte in der Studie KEYNOTE 826 in Zyklen von 3 Wochen und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [7]. Allerdings wurde die Studienbehandlung mit Pembrolizumab auf maximal 35 Behandlungszyklen (ca. 2 Jahre) eingeschränkt. Gemäß Zulassung soll die Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden. Zum 1. Datenschnitt (03.05.2021) waren insgesamt 20 Patientinnen im Interventionsarm und 9 Patientinnen im Komparatorarm  $\geq 24$  Monate unter Behandlung, sodass die Abweichung der Vorgaben zur Behandlungsdauer zwischen Fachinformation und Studienprotokoll vernachlässigbar ist.

In der Studie KEYNOTE 826 sollten alle Wirkstoffkomponenten der Chemotherapie als auch Bevacizumab gemäß lokaler Zulassung und / oder Praxis angewendet werden.

Die Chemotherapie umfasste in beiden Studienarmen jeweils Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin. Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen [8], allerdings handelt es sich gemäß S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom um einen Wirkstoff, der in Kombination mit Cisplatin und Bevacizumab als Standard in der Erstlinientherapie des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom gilt [9]. In der Studie KEYNOTE 826 betrug die Paclitaxel-Dosis  $175 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF). Gemäß S3-Leitlinie beträgt die empfohlene Paclitaxel-Dosis in Kombination mit Cisplatin  $135 \text{ mg/m}^2$  KOF [9]. Eine Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel und Cisplatin erhielt in der Studie KEYNOTE 826 15,2 % der relevanten Teilpopulation. Mehrheitlich erhielten Patientinnen in der Studie KEYNOTE 826 eine Chemotherapie mit Carboplatin (81,2 % der relevanten Teilpopulation). In Kombination mit Carboplatin wurde Paclitaxel z. B. in der JCOG 0505-Studie ebenfalls mit  $175 \text{ mg/m}^2$  KOF dosiert [9]. Dies stimmt mit der Dosierung in der Studie KEYNOTE 826 überein.

Sowohl Cisplatin als auch Carboplatin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen [10,11]. In der Studie KEYNOTE 826 umfasste die Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel entweder 50 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin oder Carboplatin entsprechend einer Area under the Curve (AUC) von 5 jeweils alle 3 Wochen. Die Dosierung von Cisplatin in der Studie KEYNOTE 826 entspricht der Empfehlung der S3-Leitlinie [9]. Die Dosierung von Carboplatin nach AUC wird gemäß Fachinformation für die vorliegende Wirkstoffkombination nicht angegeben [11]. Auch in der S3-Leitlinie wird die Dosierung von Carboplatin nicht adressiert [9]. Der pU verweist in Modul 3 A darauf, dass es laut Fachinformation für Patientinnen mit Zervixkarzinom keine vorgeschriebene Dosierung für Paclitaxel und Carboplatin gäbe und dass die in der Studie KEYNOTE 826 gewählten Dosierungen gängigen Dosierungen in klinischen Studien zu Patientinnen mit Zervixkarzinom entsprächen [12-14]. Insgesamt ist die Darstellung des pU nachvollziehbar und die Dosierung von Paclitaxel und Carboplatin erscheint plausibel.

Darüber hinaus wurde in der Studie KEYNOTE 826 die Behandlung mit Paclitaxel sowie Cisplatin oder Carboplatin auf 6 Behandlungszyklen eingeschränkt. Diese Einschränkung lässt sich den Fachinformationen für Cisplatin und Carboplatin nicht entnehmen [10,11]. Allerdings konnten Patientinnen, die die Kombinationschemotherapie tolerierten und einen klinischen Nutzen aufwiesen, die Therapie mit Paclitaxel sowie Cisplatin oder Carboplatin nach Zustimmung des pU über 6 Behandlungszyklen hinaus fortsetzen, sodass diese Einschränkung keine weiteren Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung hat.

Die Dosierung mit 15 mg/kg Bevacizumab erfolgte in der Studie KEYNOTE 826 gemäß Zulassung [15]. Mindestens 35,9 % (höchstens 38,5 %; diskrepante Angaben in Modul 4 A) der relevanten Teilpopulation erhielt allerdings keine Kombinationstherapie mit Bevacizumab. Gemäß S3-Leitlinie sollten Patientinnen mit metastasiertem oder rezidiviertem / persistierendem Zervixkarzinom simultan Bevacizumab erhalten [9]. Die Gründe, weshalb die zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes 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 Prüffärztinnen bzw. Prüfarzte 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.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität bzw. interkurrenter Erkrankungen oder bis Patientinnen maximal 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab bzw. 6 Behandlungszyklen mit der Chemotherapie (Paclitaxel, Cisplatin oder Carboplatin) behandelt wurden. Darüber hinaus konnten Patientinnen, die nach mindestens 8 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab ein komplettes Ansprechen gemäß den Response Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien 1.1 erreicht haben, die Behandlung nach 2 weiteren Zyklen unterbrechen. Anschließend konnte die Behandlung im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Erkrankung für weitere 17 Zyklen fortgesetzt werden (Second-Course-Phase). Zudem durften

Patientinnen, die nach 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab ein Tumoransprechen (stabile Erkrankung bzw. partielles oder vollständiges Ansprechen) hatten und keine andere Folgetherapie bekommen haben, im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Erkrankung ebenfalls für weitere 17 Zyklen mit Pembrolizumab behandelt werden. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (03.05.2021) befanden sich keine Patientinnen in der Second-Course-Phase.

Primäre 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 ( $CPS \geq 1$ ).

In der Studie KEYNOTE 826 wurden Patientinnen unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus eingeschlossen. Vor der Randomisierung musste für alle Patientinnen lediglich eine archivierte Tumorgewebeprobe oder eine neu gewonnene Kern- oder Exzisionsbiopsie einer zuvor nicht bestrahlten Tumorerläsion zur prospektiven Bestimmung des PD-L1 Status vorliegen.

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 [9]. Dabei kann Cisplatin durch Carboplatin äquivalent ersetzt werden bei

Patientinnen mit Cisplatin-Vorbehandlung [9]. Auch der G-BA verweist im Rahmen seiner Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf, dass die Kombination aus Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder Patientinnen, für die Cisplatin ungeeignet ist, angezeigt ist [16].

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. Für diese Patientinnen wäre grundsätzlich eine Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin + Paclitaxel angezeigt gewesen, da es sich bei dieser Kombinationschemotherapie um den Standard in der Erstlinientherapie des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinom handelt [9].

Darüber hinaus ist gemäß S3-Leitlinie nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als Radiosensitizer eine erneute Cisplatin-Gabe möglich [9]. Inwiefern unter den Cisplatin-Vorbehandelten auch Patientinnen umfasst sind, für die eine erneute Behandlung mit Cisplatin infrage kam, ist unklar.

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***

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und führt in seinem Hinweis folgende Kombinationstherapien als Behandlungsoptionen auf:

- 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)

In der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 826 wurde im Komparatorarm Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab eingesetzt. Ein Vergleich gegenüber den anderen Behandlungsoptionen liegt nicht vor.

Gemäß S3-Leitlinie bilden die in der Studie KEYNOTE 826 eingesetzten Kombinationstherapien (Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab bzw. Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab) die wichtigsten Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ab [9]. Auch die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) führen Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab als bevorzugte Erstlinientherapie beim metastasierten oder rezidivierten Zervixkarzinom auf [17,18].

Insgesamt stellen die in der Studie KEYNOTE 826 eingesetzten Vergleichstherapien relevante Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Allerdings decken die eingesetzten Vergleichstherapien nicht alle für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen 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. Dabei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, die nach 370 PFS-Ereignissen in der relevanten Teilpopulation mit einem CPS  $\geq$  1 durchgeführt wurde.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>KEYNOTE 826</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)	bis 37 Tage nach Behandlungsende <sup>b, c</sup> oder bis Beginn einer neuen Krebstherapie
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 37 Tage nach Behandlungsende <sup>b, c</sup> oder bis Beginn einer neuen Krebstherapie
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)	bis 37 Tage nach Behandlungsende <sup>b, c</sup> oder bis Beginn einer neuen Krebstherapie
Nebenwirkungen	
UEs, schwere UEs <sup>d</sup>	bis zu 30 Tage nach Behandlungsende
SUEs	bis zu 90 Tage nach Behandlungsende oder bis zu 30 Tage nach Behandlungsende bei Beginn einer neuen Krebstherapie
a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin b. entspricht der Visite zum Sicherheits-Follow-up; sofern die EOT-Visite $\geq 30$ Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgt, ist das Sicherheits-Follow-up nicht notwendig. c. In Modul 4 A sind nur die Erhebungszeitpunkte bis zum Behandlungsende (maximal bis zu Woche 99) dargestellt (siehe Abschnitt I 3.2.1). d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ . EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; EOT: End of treatment; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich bis zu 37 Tage bei Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und bis zu 30 Tage bei unerwünschten Ereignissen [UEs] bzw. maximal 90 Tage bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [SUEs]) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher nur Daten für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab N <sup>b</sup> = 273	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab N <sup>b</sup> = 275
<b>KEYNOTE 826</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	51 (12)	51 (13)
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	100 / 0
Abstammung, n (%)		
asiatisch	57 (21)	41 (15)
weiß	153 (56)	172 (63)
andere <sup>c</sup>	63 (23) <sup>d</sup>	62 (23) <sup>d</sup>
Region, n (%)		
WHO Stratum A <sup>e</sup>	123 (45)	115 (42)
Rest der Welt	150 (55)	160 (58)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	160 (59)	148 (54)
1	111 (41)	127 (46)
2	1 (<1)	0 (0)
Fehlend	1 (<1)	0 (0)
Krankheitsstatus bei Studienbeginn <sup>f</sup> , n (%)		
Metastasierend	56 (21)	59 (22)
Persistierend oder rezidivierend mit Fernmetastasen bei Studienbeginn	170 (62)	156 (57)
Persistierend oder rezidivierend ohne Fernmetastasen bei Studienbeginn	47 (17)	60 (22)
Vorherige Therapie, n (%)		
Radiochemotherapie und Operation	43 (16)	48 (18)
Bestrahlung und Operation	18 (7)	21 (8)
ausschließlich Radiochemotherapie	112 (41)	103 (38)
ausschließlich Bestrahlung	28 (10)	21 (8)
ausschließlich Operation	16 (6)	23 (8)
keine Dokumentation einer Vortherapie innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn	56 (21)	59 (22)
PD-L1-Status, n (%)		
1 ≤ CPS < 10	115 (42)	116 (42)
CPS ≥ 10	158 (58)	159 (58)
Verwendung von Bevacizumab in der Studie <sup>g</sup> , n (%)		
ja	175 (64)	171 (62)
nein	98 (36)	104 (38)
Therapieabbruch, n (%) <sup>h</sup>	169 (62)	224 (82)
Studienabbruch, n (%) <sup>i</sup>	120 (44)	157 (57)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab N <sup>b</sup> = 273	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab N <sup>b</sup> = 275
a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c. beinhaltet „Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas“, „Schwarz oder Afroamerikaner“, „Eingeborener Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas und Schwarze oder Afroamerikaner“, „Eingeborener Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas und Weiß“, „Eingeborener Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas und Weiß und Asiatisch“, „Schwarz oder Afroamerikanisch und Weiß“, „Nicht zutreffend“ und „Fehlend“ d. eigene Berechnung e. Deutschland, Spanien, Frankreich, Italien, Israel, Australien, Japan, Kanada und die USA f. Metastasierend schließt Patientinnen mit Befall der paraaortalen Lymphknoten ein. g. Es liegen diskrepante Angaben zum Anteil der Patientinnen, die mit oder ohne Bevacizumab behandelt wurden, innerhalb von Modul 4 A vor. Demnach hat in der relevanten Teilpopulation der Anteil der Patientinnen, die ohne Bevacizumab behandelt wurden, zwischen 36,9 % und 38,5 % betragen. h. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (39 % vs. 57 %), UE (11 % vs. 8 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (5 % vs. 7 %). i. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (42 % vs. 56 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (2 % vs. 1 %). CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Die Charakteristika der Patientinnen der eingeschlossenen relevanten Teilpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Patientinnen waren im Mittel 51 Jahre alt, mehrheitlich weißer Abstammung (56 % vs. 63 %) und in einem guten Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS von 0 (59 % vs. 54 %). Zu Studienbeginn wies die Mehrheit der relevanten Teilpopulation einen persistierenden oder rezidivierenden Krankheitsstatus mit Fernmetastasen auf (62 % vs. 57 %) und hatte als vorherige Therapie ausschließlich eine Radiochemotherapie (41 % vs. 38 %) erhalten. Mehr als die Hälfte der relevanten Teilpopulation wurde vor der Randomisierung einer Behandlung mit Bevacizumab zugeteilt (64 % vs. 62 %).

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation)

<b>Studie</b> <b>Dauer Studienphase</b> <b>Endpunktkategorie</b>	<b>Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab</b> <b>N = 273</b>	<b>Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab</b> <b>N = 275</b>
<b>KEYNOTE 826</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	10,3 [k. A.]	7,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>b</sup>		
Median [Min; Max]	18,3 [0,5; 29,4]	16,3 [0,3; 29,2]
Mittelwert (SD)	17,2 (6,9)	15,0 (7,3)
Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	11,7 [k. A.]	8,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	12,5 [k. A.]	9,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-CX24)		
Median [Min; Max]	12,7 [k. A.]	9,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (UEs)		
UEs, schwere UEs <sup>c</sup>		
Median [Min; Max]	11,3 [k. A.]	8,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
SUEs		
Median [Min; Max]	12,9 [k. A.]	10,5 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin b. Die Beobachtungsdauer ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder bis zum aktuellen Datenschnitt, wenn die Patientin noch lebt. c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

In der Studie KEYNOTE 826 war die mediane Behandlungsdauer der relevanten Teilpopulation im Interventionsarm mit 10,3 Monaten länger als im Komparatorarm (7,6 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 18,3 Monate und im Komparatorarm 16,3 Monate. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (siehe Tabelle 8), sind die Beobachtungszeiten im Vergleich zum Gesamtüberleben deutlich verkürzt. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit unter der Behandlung zuzüglich bis zu 37 Tage bei Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zuzüglich bis zu 30 Tage bei UEs und schweren UEs bzw. maximal 90 Tage bei SUEs treffen. Zudem ergeben sich jeweils entsprechend der zwischen den beiden Studienarmen bestehenden Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern auch Unterschiede in der medianen Beobachtungsdauer der Endpunkte.

### Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen der relevanten Teilpopulation nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zur ersten systemischen Folgetherapie<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 273	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 275
<b>KEYNOTE 826</b>		
Gesamt (Patientinnen mit mindestens 1 Folgetherapie)	61 (22,3)	78 (28,4)
Anthracycline und verwandte Substanzen	1 (0,4)	0 (0)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	1 (0,4)	0 (0)
Folsäure Analoga	0 (0)	1 (0,4)
Pemetrexed	0 (0)	1 (0,4)
Monoklonale Antikörper	6 (2,2)	27 (9,8)
Bevacizumab	4 (1,5)	13 (4,7)
Pembrolizumab	1 (0,4)	9 (3,3)
Tisotumab Vedotin	0 (0)	2 (0,7)
Atezolizumab	0 (0)	1 (0,4)
Bintrafusp Alfa	0 (0)	1 (0,4)
Cemiplimab	0 (0)	1 (0,4)
Dostarlimab	0 (0)	1 (0,4)
Durvalumab	1 (0,4)	0 (0)
Naptumomab Estafenatox	1 (0,4)	0 (0)
Obinutuzumab	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 11: Angaben zur ersten systemischen Folgetherapie<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 273	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 275
	Stickstoffsenf-Analoga	0 (0)
Ifosfamide	0 (0)	1 (0,4)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	13 (4,8)	16 (5,8)
Topotecan	5 (1,8)	7 (2,5)
Irinotecan	4 (1,5)	4 (1,5)
Irinotecan Hydrochlorid	2 (0,7)	3 (1,1)
Topotecan-Hydrochlorid	2 (0,7)	0 (0)
Alks 4230	0 (0)	1 (0,4)
Niraparib	0 (0)	1 (0,4)
Platinverbindungen	32 (11,7)	35 (12,7)
Carboplatin	23 (8,4)	22 (8,0)
Cisplatin	9 (3,3)	11 (4,0)
Nedaplatin	0 (0)	1 (0,4)
Oxaliplatin	0 (0)	1 (0,4)
Propofol	0 (0)	2 (0,7)
Cabozantinib	0 (0)	1 (0,4)
Selumetinib	0 (0)	1 (0,4)
Pyrimidin Analoga	18 (6,6)	22 (8,0)
Gemcitabin	10 (3,7)	18 (6,5)
Gemcitabin Hydrochlorid	3 (1,1)	1 (0,4)
Fluorouracil	2 (0,7)	2 (0,7)
Capecitabin	2 (0,7)	1 (0,4)
Tegafur	1 (0,4)	0 (0)
Taxane	21 (7,7)	17 (6,2)
Paclitaxel	20 (7,3)	16 (5,8)
Docetaxel	1 (0,4)	1 (0,4)
Vinca-Alkaloide und Analoga	3 (1,1)	2 (0,7)
Vinorelbin	3 (1,1)	2 (0,7)

a. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum, oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegt, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.  
b. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin  
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Einschränkungen zur Art der Folgetherapien wurden in den Studienunterlagen nicht beschrieben. Gemäß Studienprotokoll war ein geplanter Wechsel der Patientinnen vom Komparatorarm in den Interventionsarm aufgrund einer Krankheitsprogression nicht vorgesehen.

Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten in der relevanten Teilpopulation 22,3 % der Patientinnen im Interventionsarm und 28,4 % der Patientinnen im Komparatorarm ihre erste systemische Folgetherapie. Diese umfasste in beiden Studienarmen mehrheitlich eine Platinverbindung (Carboplatin [8,4 % vs. 8 %], Cisplatin [3,3 % vs. 4 %]) oder ein Taxan (Paclitaxel [7,3 % vs. 5,8 %]). Darüber hinaus erhielten Patientinnen in beiden Studienarmen u. a. Topotecan, Irinotecan und Gemcitabin. Auch die S3-Leitlinie empfiehlt bei einem Rezidiv oder Metastasen nach einer vorangegangenen Chemotherapie mit Cisplatin eine erneute Gabe von Cisplatin u. a. in Kombination mit Topotecan, Paclitaxel oder Gemcitabin bzw. die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel [9].

Des Weiteren erhielten 3,3 % der Patientinnen im Komparatorarm Pembrolizumab als erste systemische Folgetherapie. Checkpointinhibitoren, wie z. B. Pembrolizumab stellen gemäß S3-Leitlinie ebenfalls eine weitere Therapieoption dar [9].

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 826	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 826 als niedrig eingestuft.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 826 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Der pU begründet diese Einschätzung mit den

Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, dem Studiendesign und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ± Bevacizumab.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

### **I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

#### **I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)
  - Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-Cervical Cancer Module (CX24)
  - Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-CX24
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - immunvermittelte SUEs
  - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)	SUE <sup>s,b</sup>	Schwere UE <sup>s,b,c</sup>	Abbruch wegen UE <sup>s,b,d</sup>	Immunvermittelte SUE <sup>s,b,e</sup>	Immunvermittelte schwere UE <sup>s,b,c,e</sup>	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE <sup>s</sup> ) <sup>b,c</sup>	
KEYNOTE 826	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin b. Ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden, definiert als die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ . d. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente e. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste („AEOSI“); Version 20.  AEOSI: Adverse Events of Special Interest (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala											

## Anmerkungen zu eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

### *Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Modul EORTC QLQ-CX24) sowie den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittel EQ-5D VAS) Responderanalysen vor. Diese sind operationalisiert in Modul 4 A als die „Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung“ (von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden Erhebung der patientenberichteten Endpunkte) um jeweils  $\geq 15$  Punkte (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100). Dieses Responsekriterium entspricht 15 % der Skalenspannweite des jeweiligen Instruments. Folglich werden diese Responderanalysen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen [19]. Die Angaben zur medianen Beobachtungsdauer dieser Endpunkte zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte

im Vergleich zum Gesamtüberleben verkürzt ist (siehe Tabelle 10). Folglich erlauben die vorliegenden Responderanalysen ausschließlich Aussagen für den verkürzten Beobachtungszeitraum.

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde gemäß Angaben im Studienprotokoll jeweils 37 Tage nach Behandlungsende oder bei Beginn einer Folgetherapie beendet (siehe Tabelle 8). In Modul 4 A liegen keine Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung dieser Endpunkte vor. Die Rücklaufquoten aller Fragebogen liegen ausschließlich für die Behandlungsdauer (bis Woche 99) vor. In der vorliegenden Situation ist es unklar, ob Erhebungen zur Nachbeobachtung in den vorliegenden Responderanalysen berücksichtigt sind. Grundsätzlich ist es notwendig, dass der gesamte Beobachtungszeitraum einschließlich aller Nachbeobachtungen in die Auswertung eingeht.

Darüber hinaus liegen für die Endpunkte sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit und sexueller Genuss (jeweils erhoben mit dem EORTC QLQ-CX24) keine verwertbaren Daten vor, da für > 50 % der relevanten Teilpopulation Werte zu Studienbeginn fehlen. Die Gründe, woraus der hohe Anteil fehlender Werte resultiert, werden in Modul 4 A nicht adressiert.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (in Modul 4 A definiert als Adverse Event of Special Interest [AEOSI]) wird die vom pU vorgelegte prädefinierte Liste von bevorzugten Begriffen (PTs), die kontinuierlich aktualisiert wird, als geeignete Operationalisierung erachtet und im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. In Modul 4 A legt der pU allerdings für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen für immunvermittelte UEs sowie keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs vor.

### **I 3.2.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24)	SUE <sup>b</sup>	Schwere UEs <sup>b, c</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>b, d</sup>	Immunvermittelte SUEs <sup>b, e</sup>	Immunvermittelte schwere UEs <sup>b, c, e</sup>	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs) <sup>b, c</sup>
KEYNOTE 826	N	N	H <sup>f, g</sup>	H <sup>f, g</sup>	H <sup>f, g</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	N <sup>h</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>
<p>a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin  b. ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden, definiert als die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“  c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.  d. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente  e. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste („AEOSI“); Version 20.  f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen medianen Beobachtungsdauern  g. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen  h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgenden Abschnitt).</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs, als hoch eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für diese Endpunkte liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (maßgeblich gesteuert

durch die Beendigung der Beobachtung spätestens 37 Tage nach Abbruch der Behandlung, hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression) sowie sinkende Rückläufe der Fragebogen im Studienverlauf vor.

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und das spezifische UE Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ebenfalls aufgrund der unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.1.2 beschriebenen 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.

### **I 3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab bei Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (Angaben liegen nur für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 826 vor) ist ergänzend in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>KEYNOTE 826</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	273	n. e. [19,8; n. b.] 118 (43,2)	275	16,3 [14,5; 19,4] 154 (56,0)	0,64 [0,50; 0,81]; < 0,001
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>c</sup>					
Erschöpfung	246	3,7 [2,8; 4,6] 159 (64,6)	253	3,6 [2,9; 4,9] 151 (59,7)	1,06 [0,85; 1,33]; 0,613
Übelkeit und Erbrechen	246	2,9 [2,4; 3,7] 170 (69,1)	253	2,7 [2,1; 3,9] 171 (67,6)	0,99 [0,80; 1,22]; 0,912
Schmerzen	246	4,5 [3,4; 5,8] 155 (63,0)	253	3,4 [2,3; 4,7] 164 (64,8)	0,94 [0,76; 1,18]; 0,607
Dyspnoe	246	3,6 [2,8; 4,6] 164 (66,7)	253	6,2 [3,6; 8,3] 140 (55,3)	1,30 [1,03; 1,63]; 0,025
Schlaflosigkeit	246	5,5 [3,7; 7,6] 141 (57,3)	253	6,3 [4,9; 8,7] 137 (54,2)	1,08 [0,85; 1,36]; 0,544
Appetitverlust	246	5,5 [4,2; 8,3] 144 (58,5)	253	5,9 [4,5; 7,6] 139 (54,9)	0,99 [0,78; 1,25]; 0,925
Verstopfung	246	4,1 [2,2; 6,9] 142 (57,7)	253	4,7 [3,0; 7,0] 148 (58,5)	0,99 [0,78; 1,25]; 0,924
Diarrhö	246	4,2 [2,9; 7,0] 146 (59,3)	253	6,5 [4,9; 9,9] 131 (51,8)	1,21 [0,95; 1,54]; 0,116
Symptomatik (EORTC QLQ-CX24) <sup>c</sup>					
Symptomerleben	244	n. e. 70 (28,7)	251	n. e. 63 (25,1)	1,04 [0,74; 1,46]; 0,831
Lymphödem	244	9,7 [6,3; 17,4] 123 (50,4)	251	11,1 [6,2; n. b.] 112 (44,6)	1,06 [0,82; 1,37]; 0,654
periphere Neuropathie	244	1,4 [1,0; 1,6] 207 (84,8)	251	1,7 [1,4; 2,1] 197 (78,5)	1,22 [1,00; 1,49]; 0,049
menopausale Symptome	244	5,5 [3,0; 9,1] 134 (54,9)	251	6,9 [5,0; 12,1] 126 (50,2)	1,14 [0,89; 1,46]; 0,285
sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit <sup>d</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>				

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>f</sup>	248	14,7 [8,0; n. b.] 116 (46,8)	254	7,3 [5,0; 13,1] 133 (52,4)	0,76 [0,59; 0,98]; 0,034
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 <sup>f</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	246	4,1 [3,1; 6,3] 156 (63,4)	253	3,5 [2,8; 4,6] 172 (68,0)	0,85 [0,68; 1,06]; 0,149
körperliche Funktion	246	6,9 [5,0; 9,3] 135 (54,9)	253	7,0 [5,0; 10,5] 136 (53,8)	0,99 [0,78; 1,26]; 0,942
Rollenfunktion	246	2,1 [1,5; 2,9] 189 (76,8)	253	2,8 [2,1; 3,3] 188 (74,3)	1,00 [0,81; 1,23]; 0,983
emotionale Funktion	246	6,9 [5,4; 12,9] 130 (52,8)	253	7,0 [5,7; 13,9] 128 (50,6)	1,02 [0,80; 1,31]; 0,860
kognitive Funktion	246	2,8 [2,1; 3,8] 180 (73,2)	253	3,5 [2,8; 4,4] 166 (65,6)	1,10 [0,89; 1,36]; 0,394
soziale Funktion	246	2,8 [2,1; 4,1] 173 (70,3)	253	3,5 [2,7; 4,2] 163 (64,4)	1,12 [0,90; 1,39]; 0,322
EORTC QLQ-CX24 <sup>f</sup>					
sexuelle Aktivität	236	n. e. 41 (17,4)	248	n. e. 33 (13,3)	1,16 [0,73; 1,85]; 0,520
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben <sup>g</sup>	234	n. e. 73 (31,2)	244	n. e. [16,3; n. b.] 65 (26,6)	1,02 [0,73; 1,43]; 0,918
sexueller Genuss			keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>		
Körperbild	244	5,4 [4,1; 11,8] 131 (53,7)	251	5,6 [3,3; 7,3] 137 (54,6)	0,94 [0,74; 1,19]; 0,591
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt) <sup>h</sup>	272	0,6 [0,4; 0,6] 270 (99,3)	275	0,4 [0,4; 0,6] 273 (99,3)	–
SUEs <sup>h</sup>	272	68,6 [31,3; n. b.] 137 (50,4)	275	n. e. [57,4; n. b.] 117 (42,5)	1,20 [0,94; 1,54]; 0,148
schwere UEs <sup>h, i</sup>	272	9,1 [7,1; 11,4] 222 (81,6)	275	11,9 [9,1; 13,4] 206 (74,9)	1,19 [0,99; 1,44]; 0,067

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs <sup>h,j</sup>	272	n. e. [66,1; n. b.] 106 (39,0)	275	n. e. 69 (25,1)	1,54 [1,14; 2,09]; 0,005
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)				keine Daten <sup>k</sup>	
immunvermittelte SUEs <sup>h,l</sup>	272	n. e. 23 (8,5)	275	n. e. 10 (3,6)	2,21 [1,05; 4,65]; 0,036
immunvermittelte schwere UEs <sup>h,i,l</sup>	272	n. e. 38 (14,0)	275	n. e. 14 (5,1)	2,61 [1,41; 4,82]; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs) <sup>h,i,m</sup>	272	n. e. 17 (6,3)	275	n. e. 1 (0,4)	17,46 [2,32; 131,17]; 0,005

a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin  
b. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, für Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stratifiziert nach Metastasierung, PD-L1-Status und Entscheidung zum Bevacizumab-Einsatz durch den Prüfarzt  
c. Zeit bis zur 1. Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
d. Die Skala wurde abweichend vom pU nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sondern der Symptomatik zugeordnet.  
e. > 50 % fehlende Werte zu Studienbeginn  
f. Zeit bis zur 1. Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
g. Die Skala wurde abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.  
h. ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden, definiert als die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“  
i. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
j. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente  
k. Angaben zu immunvermittelten UEs liegen nur für die Gesamtpopulation (N = 307 vs. N = 309) vor:  
Interventionsarm n = 126 (41,0 %) vs. Komparatorarm n = 82 (26,5 %)  
l. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste („AEOSI“); Version 20.  
m. Darunter umfasst sind in der Gesamtpopulation (N = 307 vs. N = 309) u. a. folgende PTs: Ausschlag makulopapulös (Interventionsarm n = 6 vs. Komparatorarm n = 0), Ausschlag (n = 3 vs. n = 1) und Pruritus (n = 2 vs. n = 0).

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AEOSI: Adverse Events of Special Interest (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 3.2.2).

## 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*

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit dem EORTC QLQ-C30 sowie dem krankheitsspezifischen Modul EORTC QLQ-CX24 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

### *EORTC QLQ-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 (siehe Abschnitt I 3.3.1). 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.

### *EORTC QLQ-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 (siehe Abschnitt I 3.3.1). 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***

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

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 (siehe Abschnitt I 3.3.1). 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**

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem EORTC QLQ-C30 sowie dem krankheitsspezifischen Modul EORTC QLQ-CX24 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet.

#### ***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 (siehe Abschnitt I 3.2.4). 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  $\geq 65$  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**

#### ***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.

### **I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) betrachtet. Dieses Merkmal war prädefiniert für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS. Der pU legt in Modul 4 A Subgruppenanalysen für alle im Dossier aufgeführten, patientenrelevanten Endpunkte vor, ausgenommen für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B.5 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>KEYNOTE 826</b>						
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<b>EORTC QLQ-C30<sup>c</sup></b>						
globaler Gesundheitsstatus						
Alter						
< 65	208	5,6 [3,7; 8,1] 125 (60,1)	211	3,5 [2,8; 5,1] 143 (67,8)	0,75 [0,59; 0,96]	0,021
≥ 65	38	1,4 [0,8; 2,1] 31 (81,6)	42	3,0 [2,1; 5,6] 29 (69,0)	1,78 [1,07; 2,97]	0,027
Gesamt					Interaktion <sup>d</sup> :	0,003
a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin						
b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell						
c. Zeit bis zur 1. Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).						
d. p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe						
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen im Alter von < 65 Jahren 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.

Für Patientinnen im Alter von ≥ 65 Jahren 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 geringeren

Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie ± Bevacizumab.

### **I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 1 (Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; Erstlinie) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

#### **I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen**

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

##### ***Symptomatik***

*Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), periphere Neuropathie (EORTC QLQ-CX24)*

Für die Endpunkte Dyspnoe und periphere Neuropathie liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Beide Endpunkte werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

##### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Gesundheitszustand wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

##### ***Nebenwirkungen***

*Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> ± Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Gesamte Beobachtungsdauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 16,3 HR: 0,64 [0,50; 0,81]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>0</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Verkürzte Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte)		
Erschöpfung	3,7 vs. 3,6 HR: 1,06 [0,85; 1,33]; p = 0,613	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	2,9 vs. 2,7 HR: 0,99 [0,80; 1,22]; p = 0,912	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	4,5 vs. 3,4 HR: 0,94 [0,76; 1,18]; p = 0,607	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	3,6 vs. 6,2 HR: 1,30 [1,03; 1,63] HR: 0,77 [0,61; 0,97] <sup>d</sup> ; p = 0,025	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>
Schlaflosigkeit	5,5 vs. 6,3 HR: 1,08 [0,85; 1,36]; p = 0,544	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	5,5 vs. 5,9 HR: 0,99 [0,78; 1,25]; p = 0,925	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	4,1 vs. 4,7 HR: 0,99 [0,78; 1,25]; p = 0,924	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	4,2 vs. 6,5 HR: 1,21 [0,95; 1,54]; p = 0,116	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-CX24; 1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte)</b>		
Symptomerleben	n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,74; 1,46]; p = 0,831	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Lymphödem	9,7 vs. 11,1 HR: 1,06 [0,82; 1,37]; p = 0,654	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	1,4 vs. 1,7 HR: 1,22 [1,00; 1,49] HR: 0,82 [0,67; 1,00] <sup>d, f</sup> ; p = 0,049	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>
menopausale Symptome	5,5 vs. 6,9 HR: 1,14 [0,89; 1,46]; p = 0,285	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle / vaginale Funktionsfähigkeit	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	14,7 vs. 7,3 HR: 0,76 [0,59; 0,98]; p = 0,034	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC QLQ-C30 (1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte)</b>		
globaler Gesundheitsstatus		
Alter		
< 65	5,6 vs. 3,5 HR: 0,75 [0,59; 0,96]; p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
≥ 65	1,4 vs. 3,0 HR: 1,78 [1,07; 2,97] HR: 0,56 [0,34; 0,93] <sup>d</sup> ; p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
körperliche Funktion	6,9 vs. 7,0 HR: 0,99 [0,78; 1,26]; p = 0,942	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,1 vs. 2,8 HR: 1,00 [0,81; 1,23]; p = 0,983	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	6,9 vs. 7,0 HR: 1,02 [0,80; 1,31]; p = 0,860	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	2,8 vs. 3,5 HR: 1,10 [0,89; 1,36]; p = 0,394	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	2,8 vs. 3, 5 HR: 1,12 [0,90; 1,39]; p = 0,322	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>EORTC QLQ-CX24 (1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte)</b>		
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 1,16 [0,73; 1,85]; p = 0,520	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben	n. e. vs. n. e. HR: 1,02 [0,73; 1,43]; p = 0,918	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	5,4 vs. 5,6 HR: 0,94 [0,74; 1,19]; p = 0,591	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	68,6 vs. n. e. HR: 1,20 [0,94; 1,54]; p = 0,148	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	9,1 vs. 11,9 HR: 1,19 [0,99; 1,44]; p = 0,067	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,54 [1,14; 2,09] HR: 0,65 [0,48; 0,88] <sup>d</sup> ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,21 [1,05; 4,65] HR: 0,45 [0,22; 0,95] <sup>d</sup> ; p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,61 [1,41; 4,82] HR: 0,38 [0,21; 0,71] <sup>d</sup> ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 17,46 [2,32; 131,17] HR: 0,06 [0,01; 0,43] <sup>d</sup> ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin  b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens  e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.  f. Aufgrund des signifikanten p-Werts ist anzunehmen, dass die ungerundete KI<sub>o</sub> &lt; 1,00 ist.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-CX24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

### I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab im Vergleich zu Chemotherapie<sup>a</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation)

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Gesamte Beobachtungsdauer</b>	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul>	–
<b>Verkürzte Beobachtungsdauer</b>	
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ globaler Gesundheitsstatus <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter (&lt; 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> </ul> </li> </ul>	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ globaler Gesundheitsstatus <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering</li> </ul> </li> </ul>
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▪ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul>
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>
a. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich 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 ≥ 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  $\pm$  Bevacizumab oder Carboplatin + Paclitaxel  $\pm$  Bevacizumab eine geeignete Therapieoption nach ärztlicher Maßgabe darstellt, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die relevante Teilpopulation mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 1$ ) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber allen Behandlungsoptionen gemäß Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [16] ableitet.

## **I 4 Fragestellung 2: Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt**

### **I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 04.05.2022)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 04.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 04.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 04.05.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 11.08.2022),  
Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber der 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.

### **I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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.

### **I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da 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 vorlegt, ist ein Zusatznutzen von

Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 19 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab.

Tabelle 19: 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.

## I 6 Literatur

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

1. Merck Sharp & Dohme. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer; Clinical Study Report KEYNOTE 826 [unveröffentlicht]. 2021.
2. Merck Sharp & Dohme. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826) [online]. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001440-53](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001440-53).
3. Merck Sharp & Dohme. Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826) [online]. 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03635567>.
4. Merck Sharp & Dohme. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus chemotherapy plus placebo for the first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE- 826) [online]. 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-18>.
5. Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(20): 1856-1867. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2112435>.
6. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
7. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2 [online]. 2022 [Zugriff: 09.05.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0330LI\\_S3\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_Zervixkarzinom\\_2022-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0330LI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf).

10. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cisplatin). Stand: Juni 2021.
11. Ribosepharm. Carboplatin Hikma 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol 2015; 33(19): 2129-2135.  
<https://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.58.4391>.
13. Redondo A, Colombo N, McCormack M et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 2020; 159(1): 142-149.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.07.026>.
14. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med 2014; 370(8): 734-743.  
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1309748> 10.1056/NEJMoa1309748.
15. Roche. Avastin [online]. 2022 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, PD-L1-Expression  $\geq 1$  (CPS), Kombination mit oder ohne Bevacizumab), zweckmäßige Vergleichstherapie. 2021: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/857/> - zweckmaeige-vergleichstherapie].
17. Marth C, Landoni F, Mahner S et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(suppl\_4): iv72-iv83.  
<https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx220>.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Cervical Cancer, Version 1.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf).
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-Folglich-v6-1.pdf>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
(Cervix Cancer OR Cervical Cancer) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475) AND (Cervix* OR Cervical*)

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(Pembrolizumab OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) AND (Cervix* OR Cervical*)

## I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

### I Anhang B.1 Mortalität

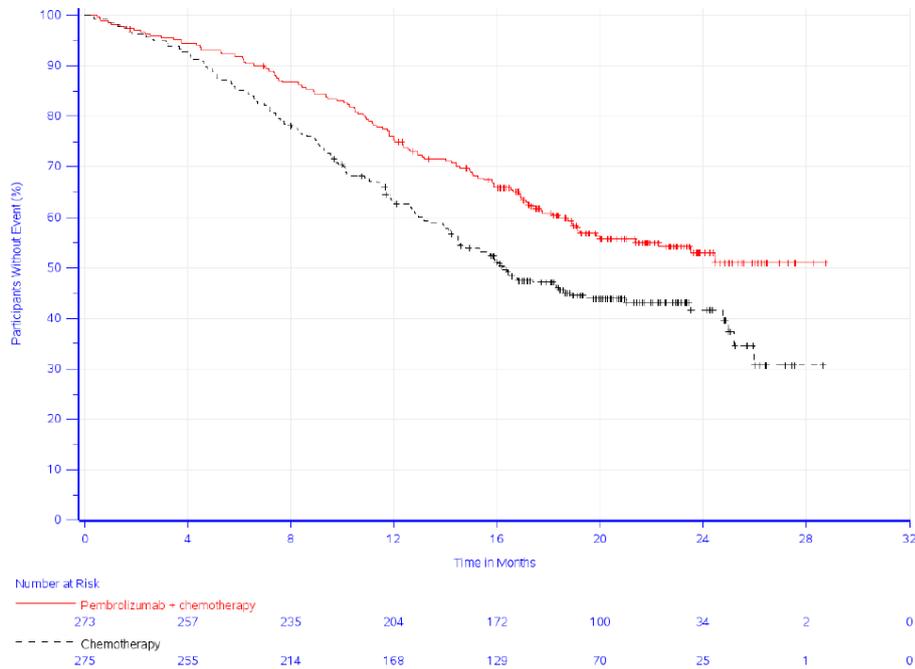


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

## I Anhang B.2 Morbidität

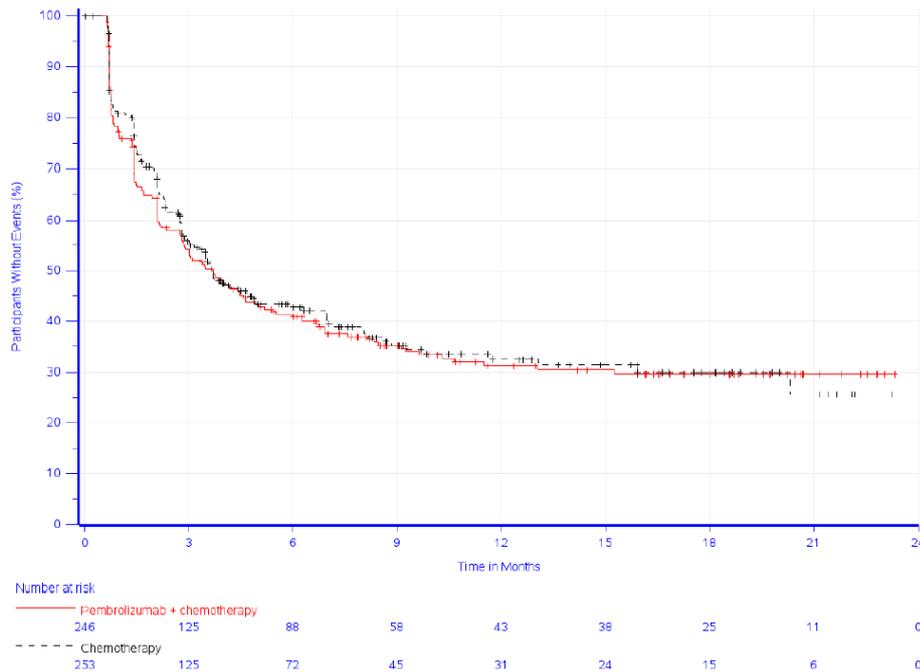


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erschöpfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

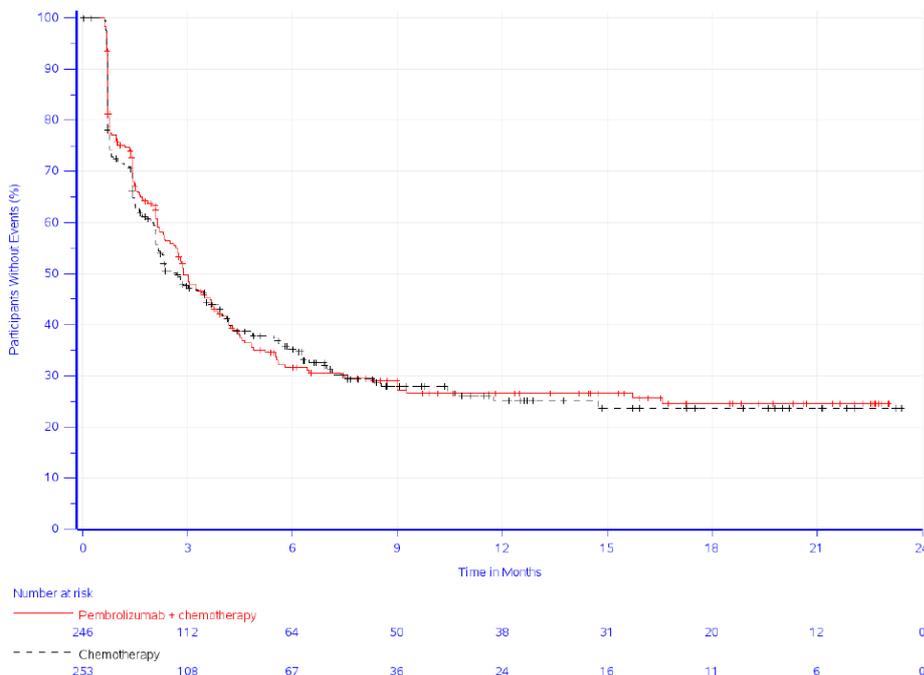


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

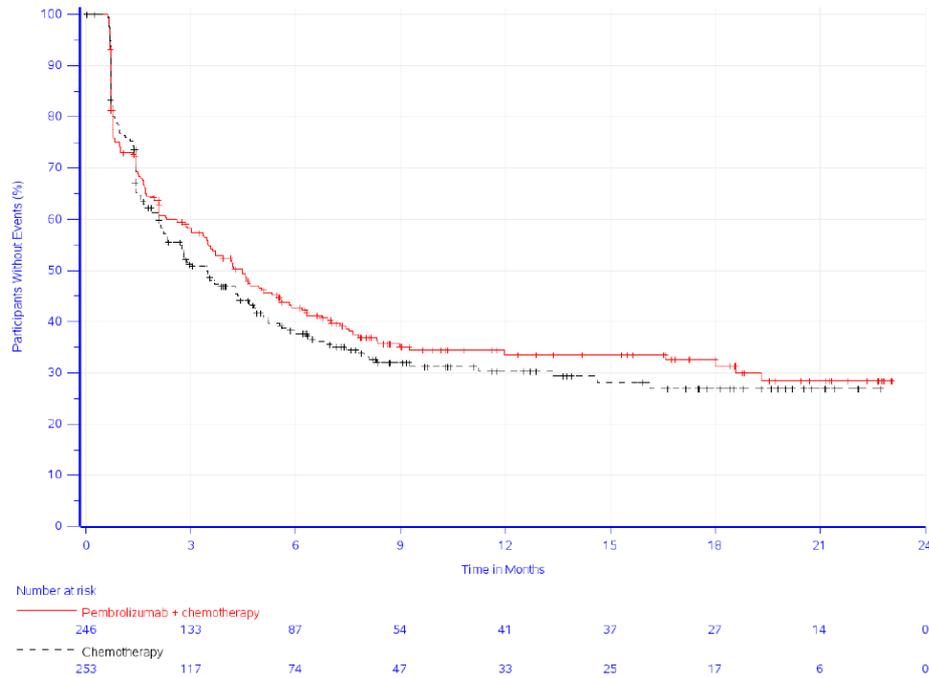


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

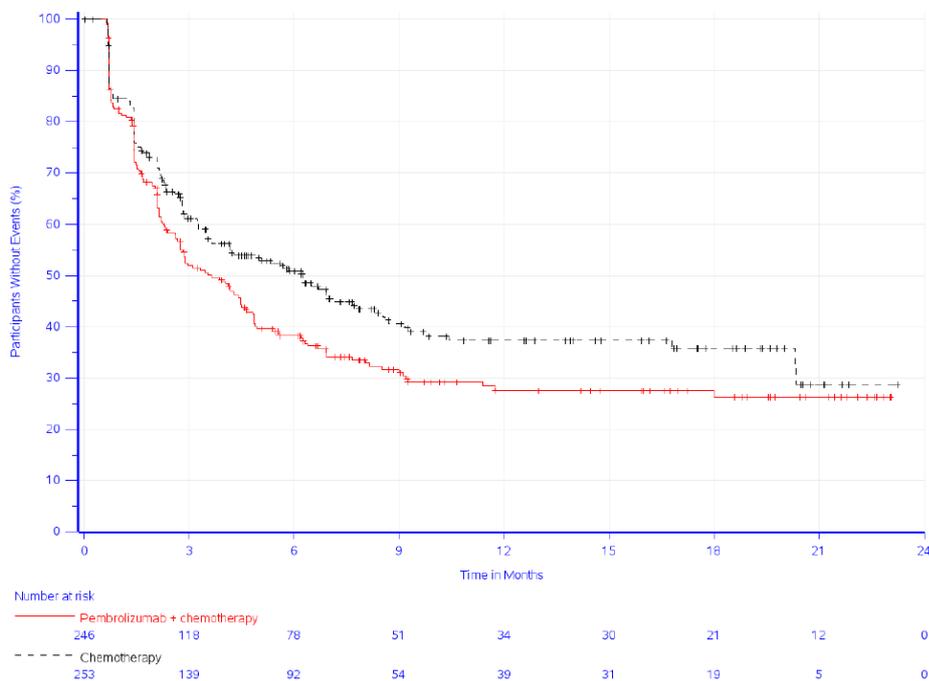


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

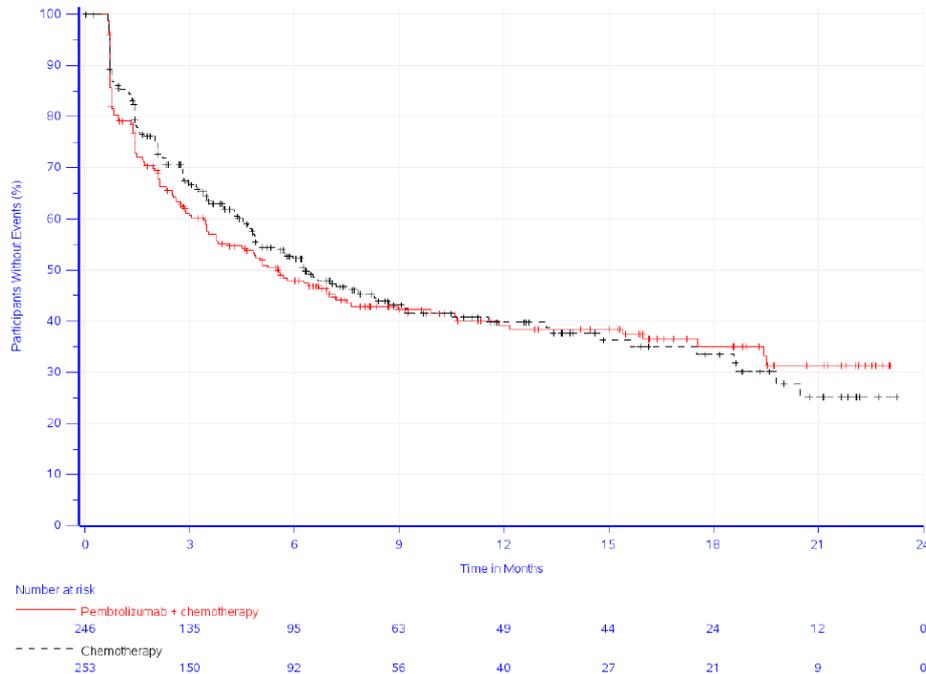


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

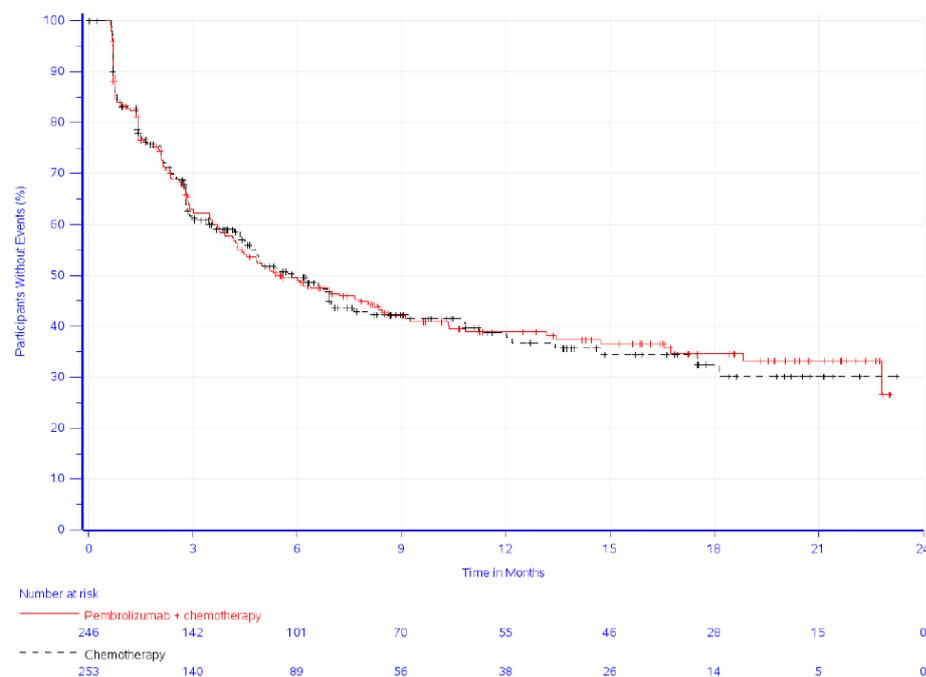


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

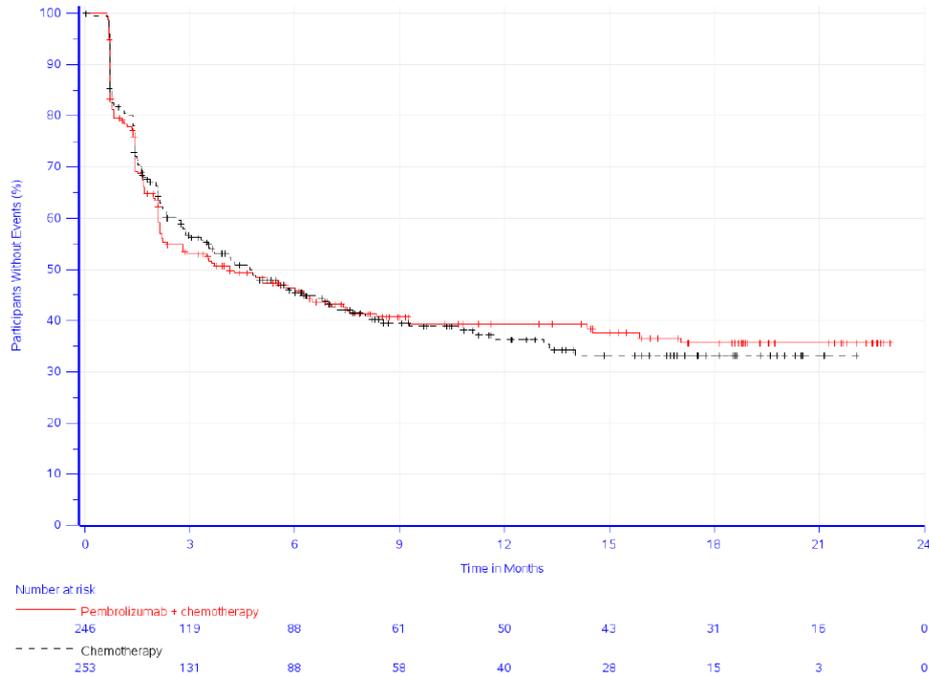


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

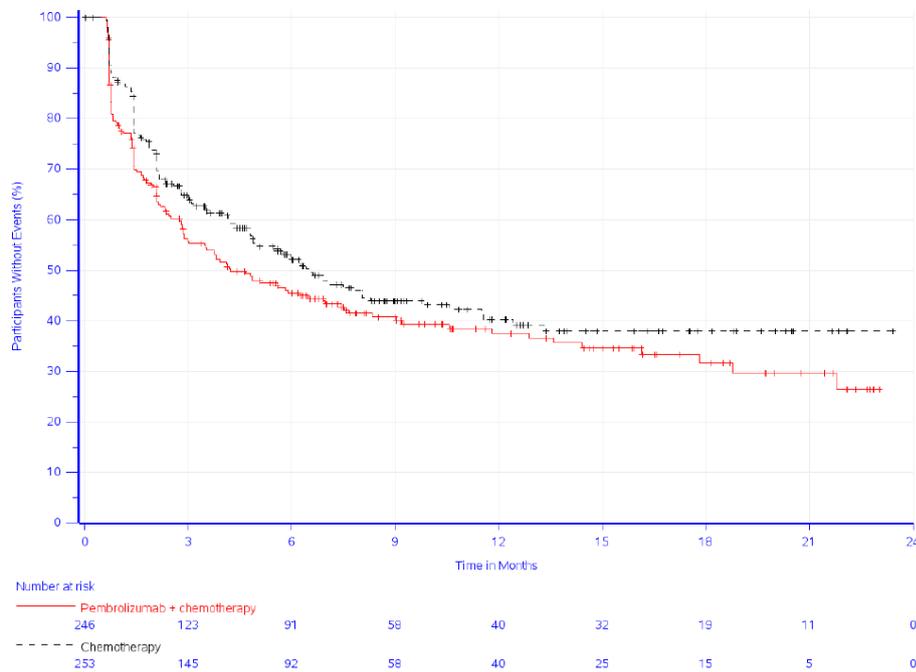


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

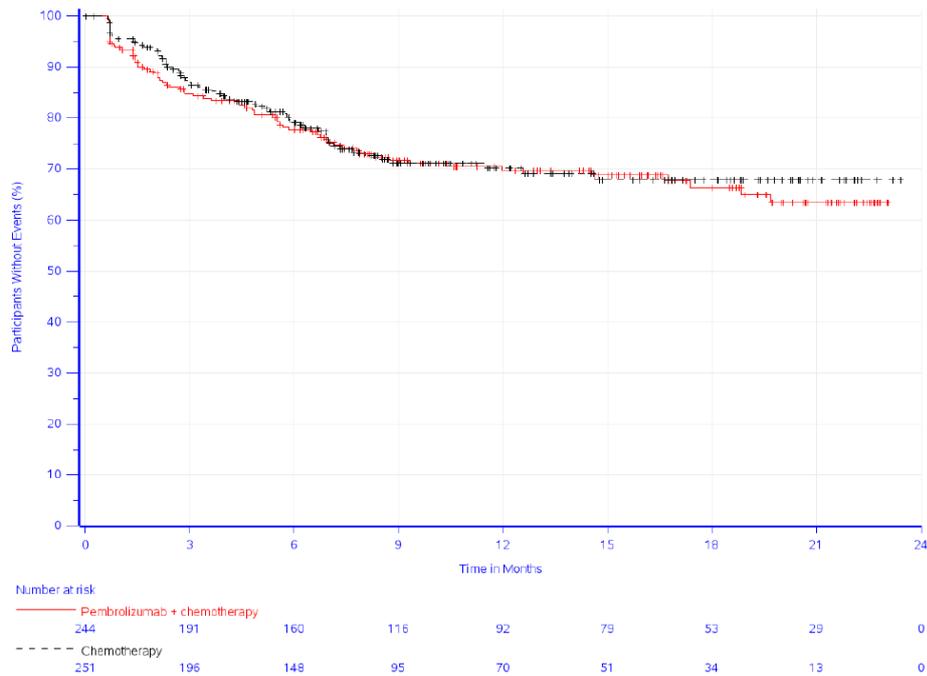


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomerleben (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

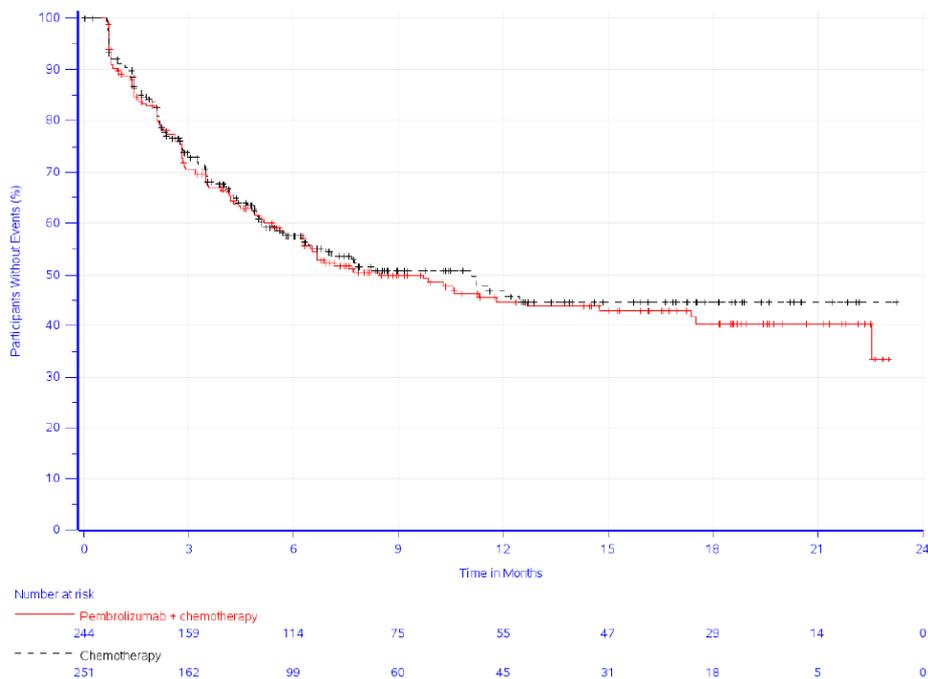


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lymphödem (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

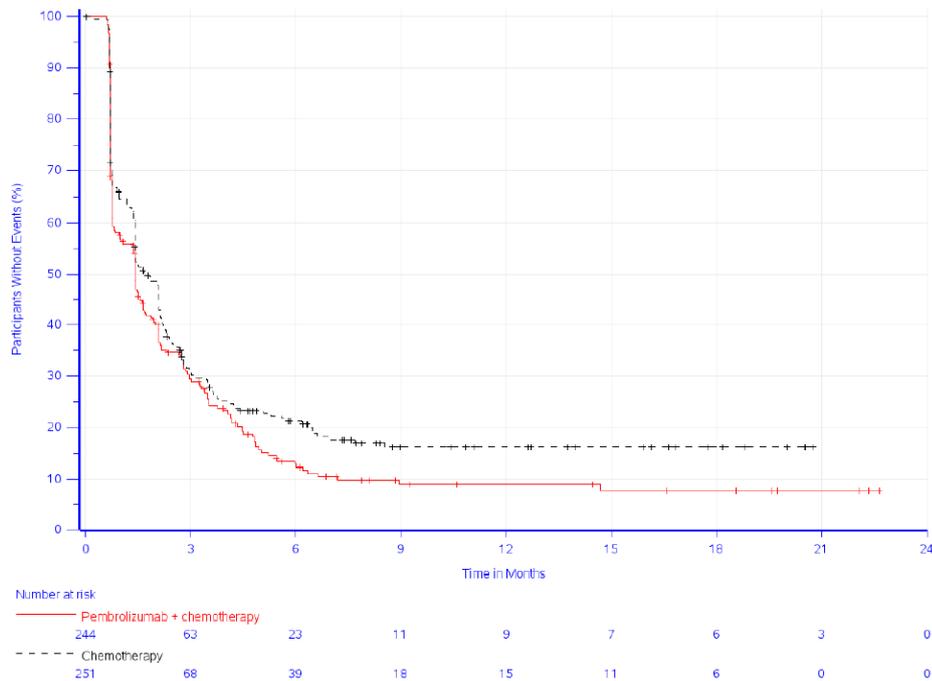


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

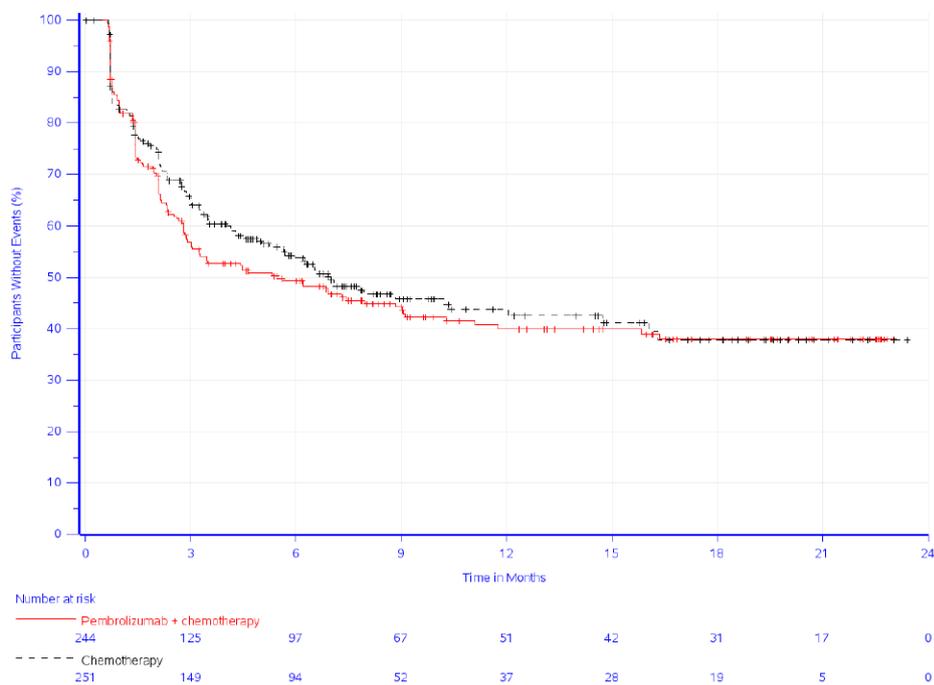


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt menopausale Symptome (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

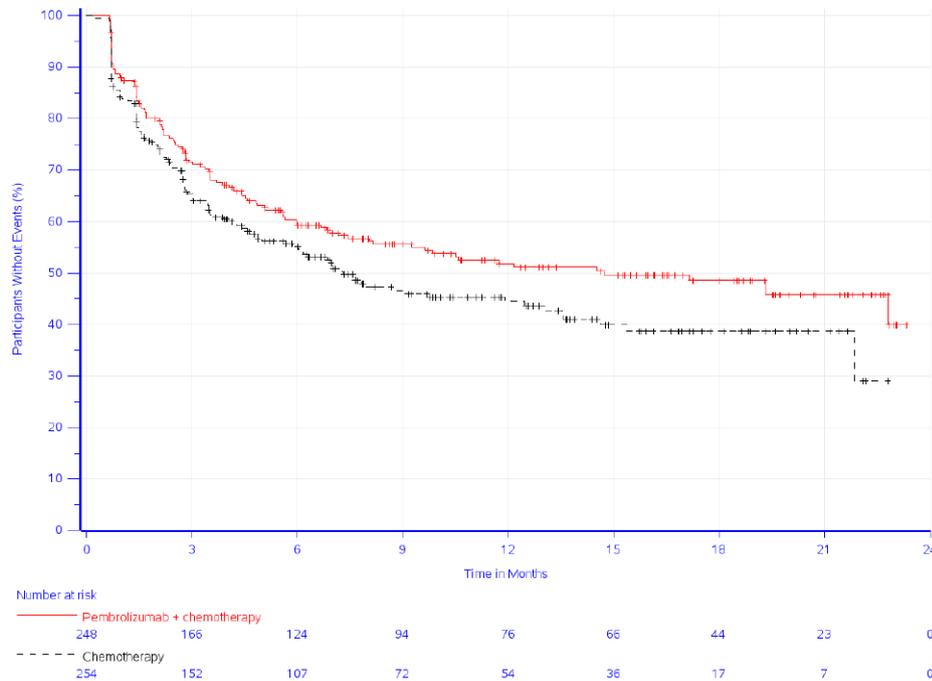


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

### I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

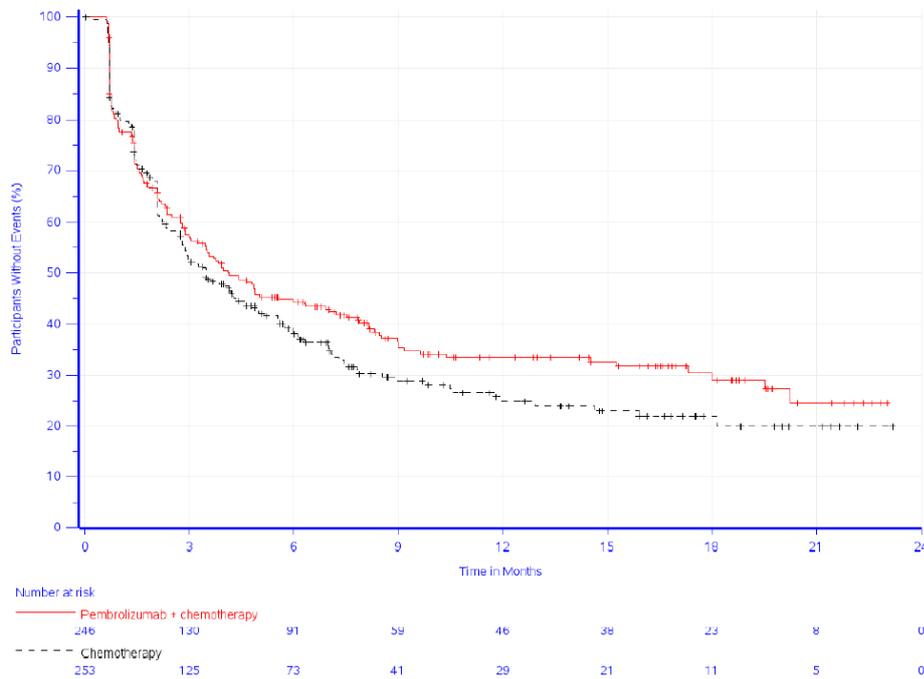


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

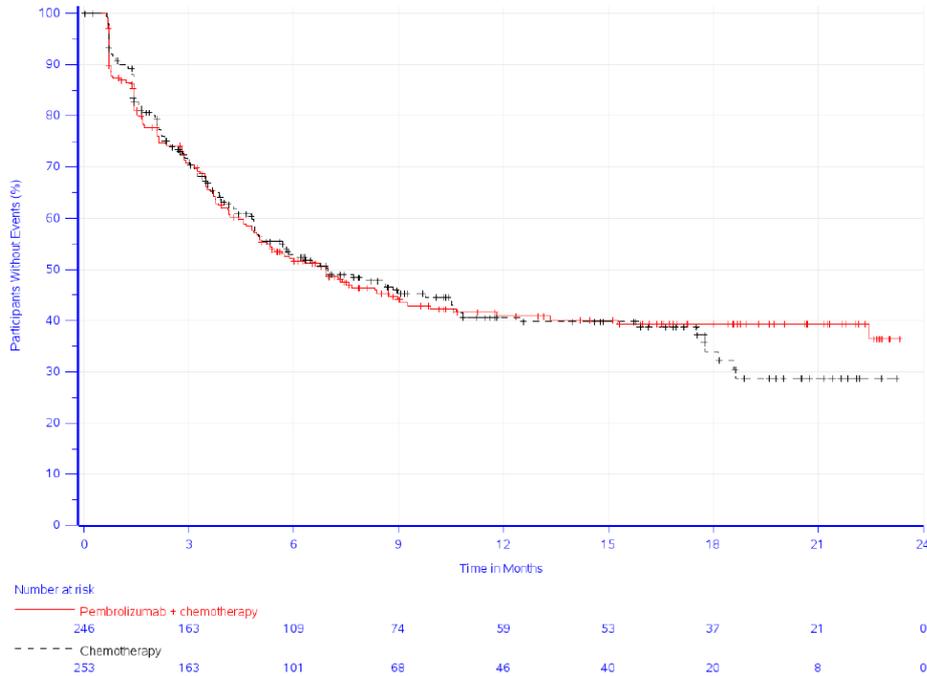


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

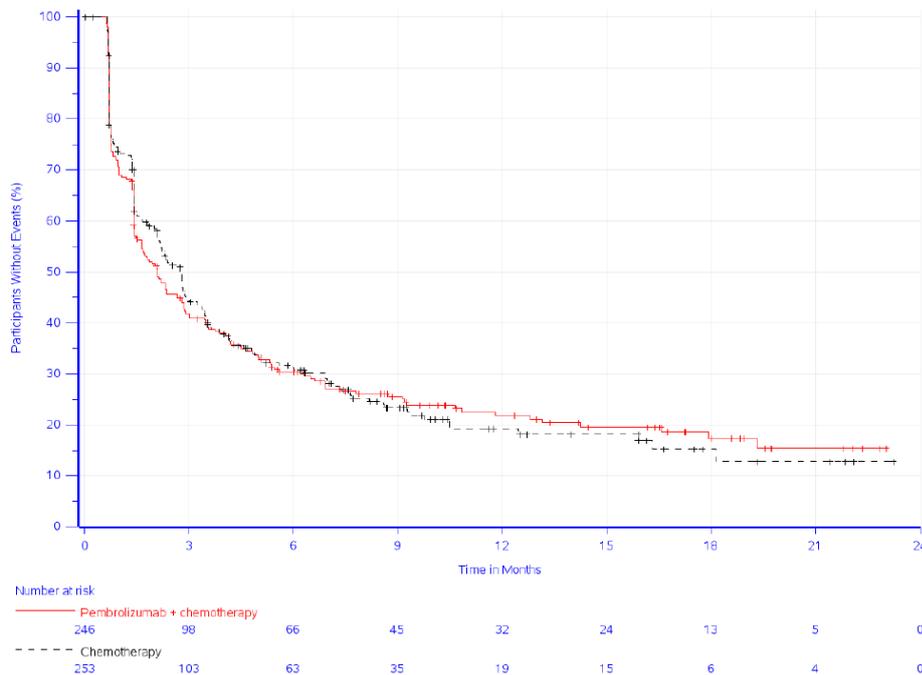


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

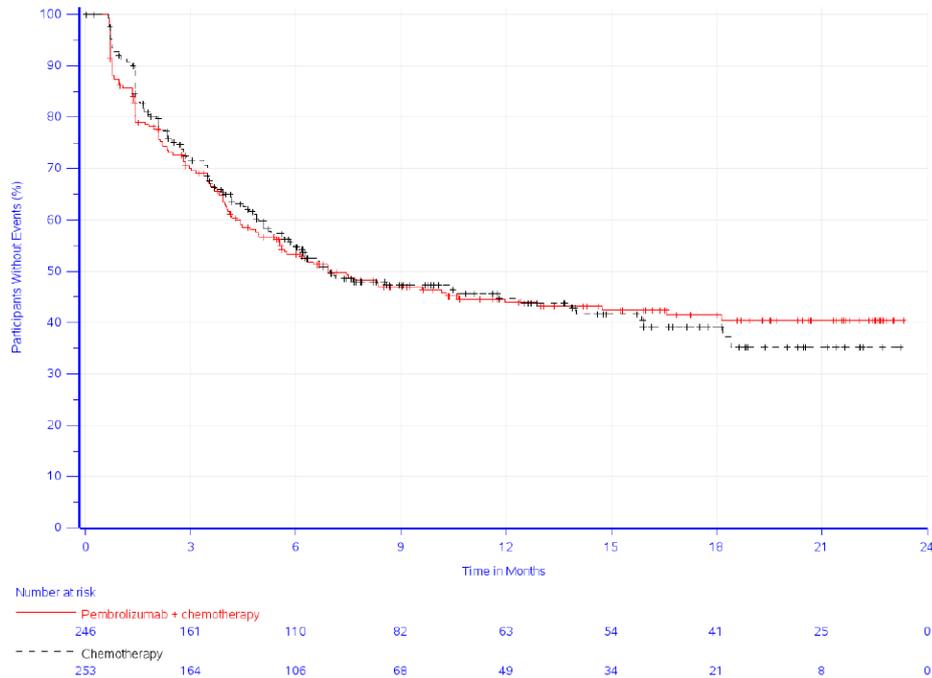


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

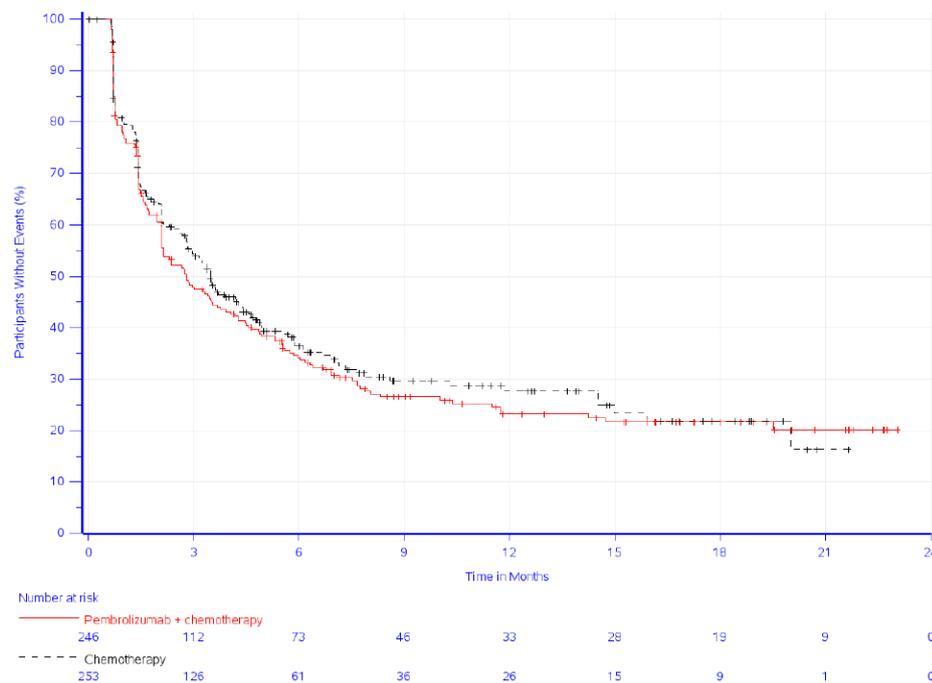


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

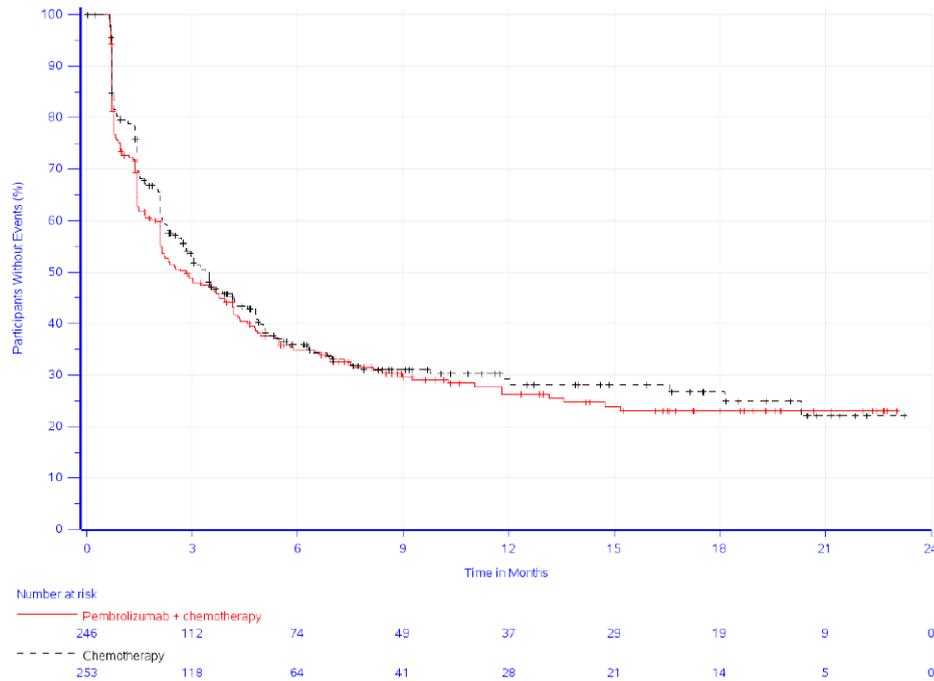


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

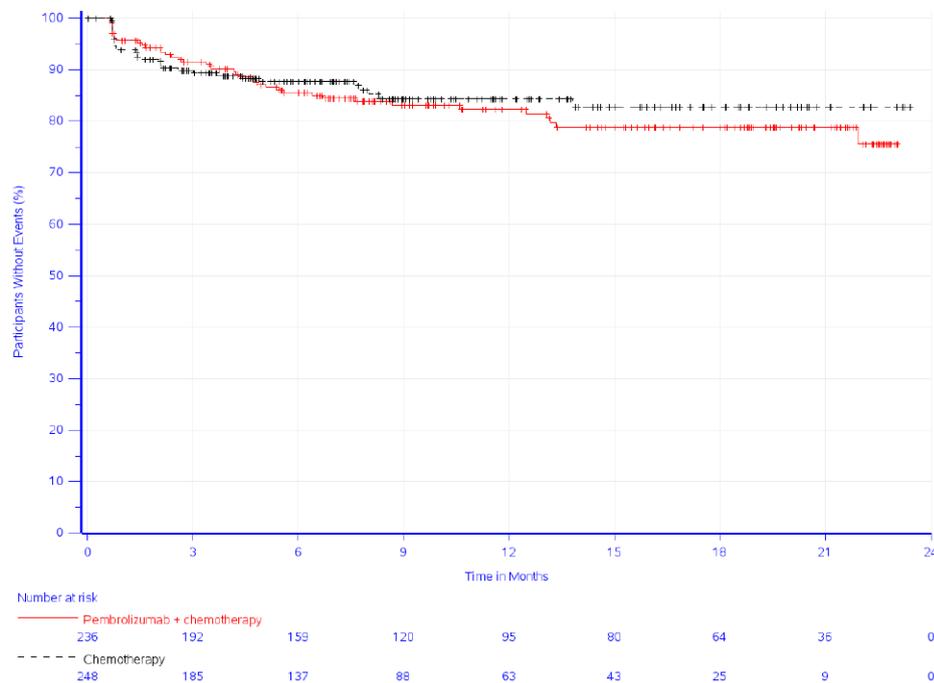


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

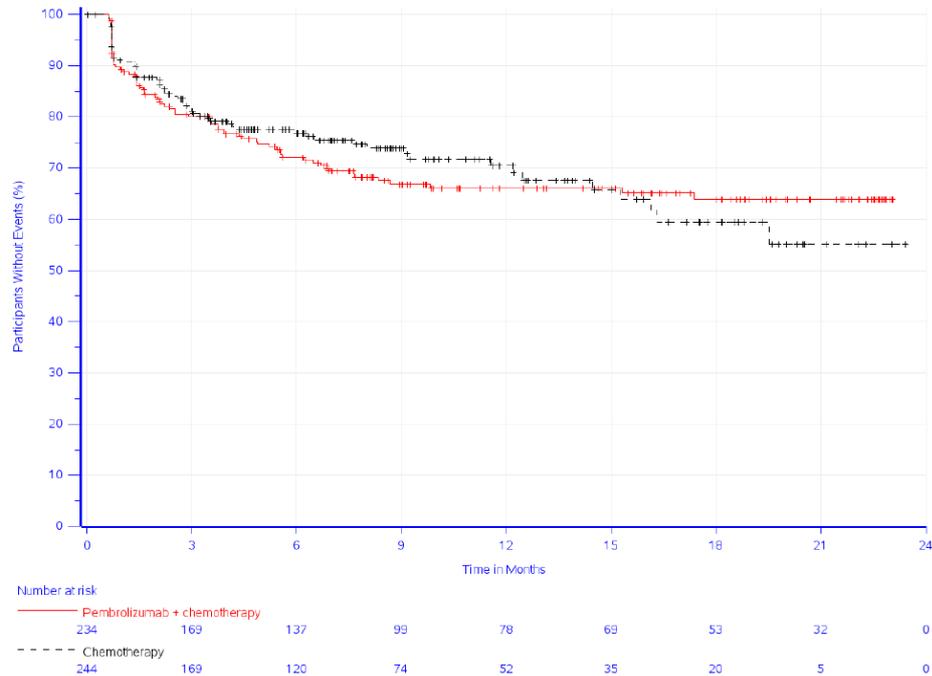


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sorge vor schmerzhaftem Geschlechtsverkehr, sexueller Aktivität und sexuellem Erleben (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

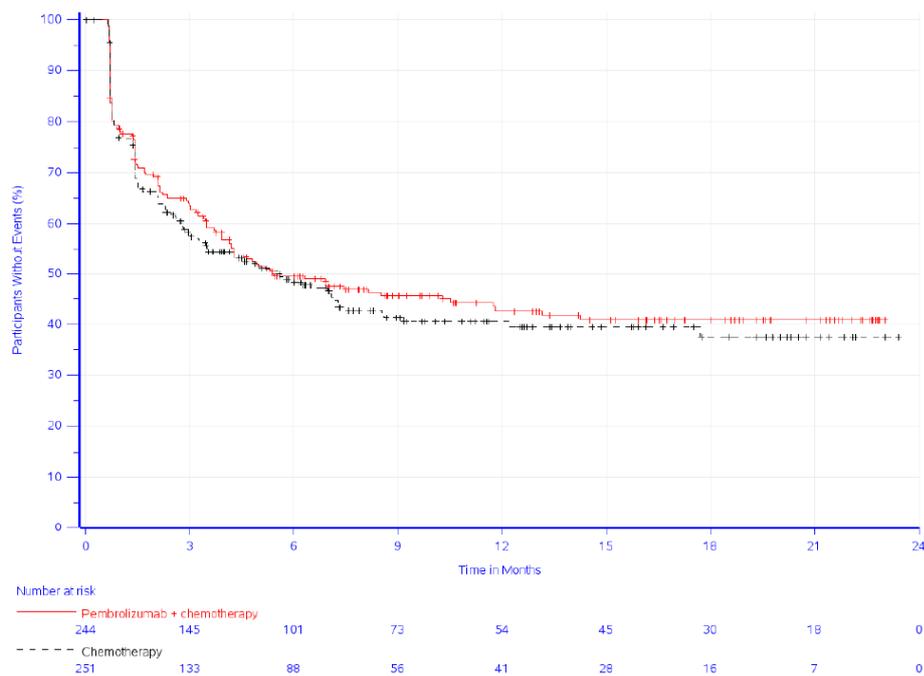


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-CX24), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

### I Anhang B.4 Nebenwirkungen

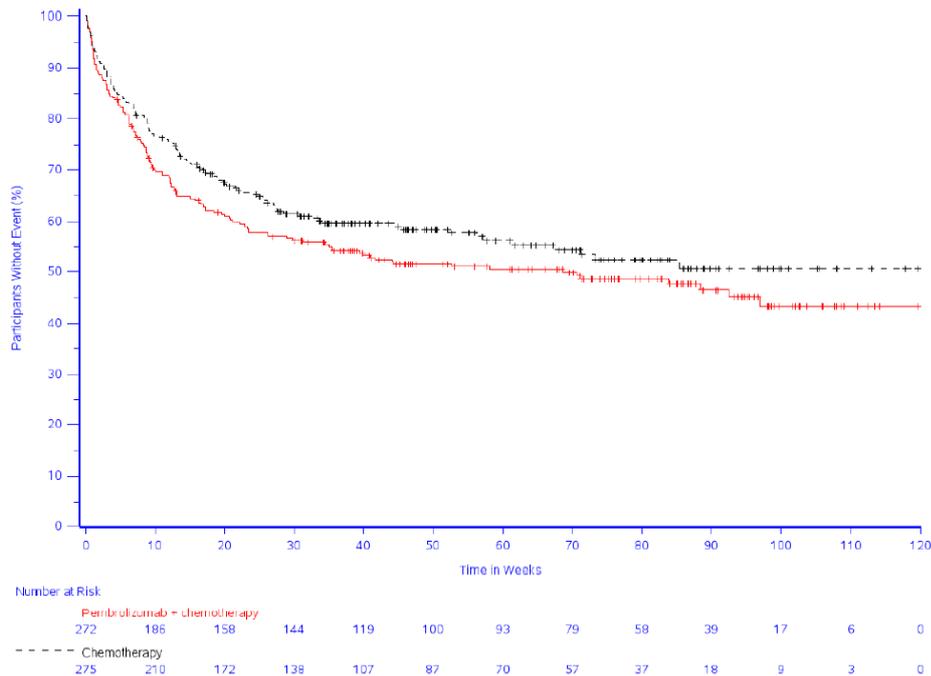


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

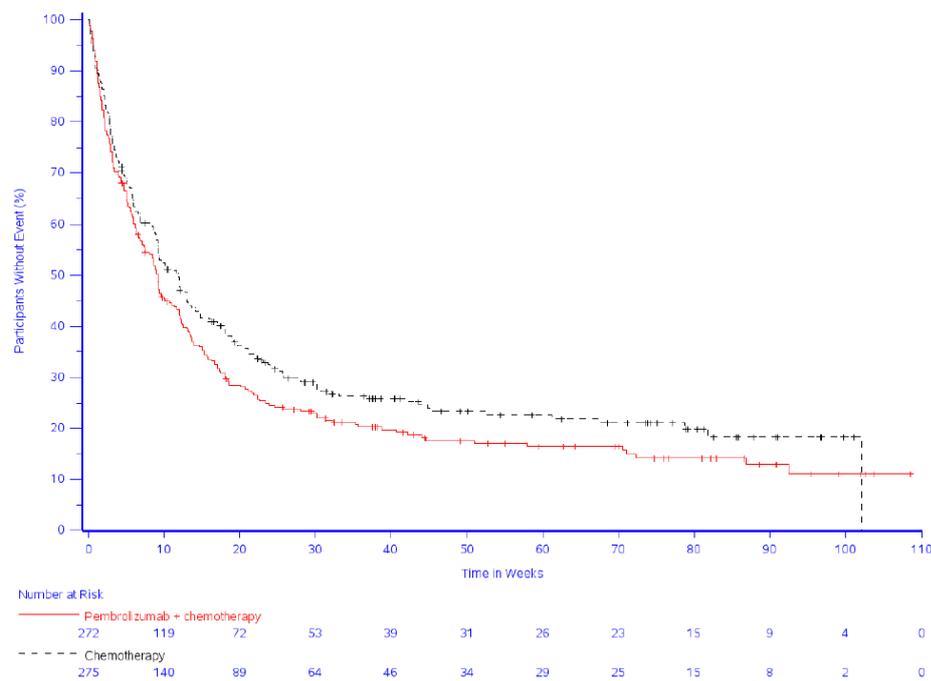


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

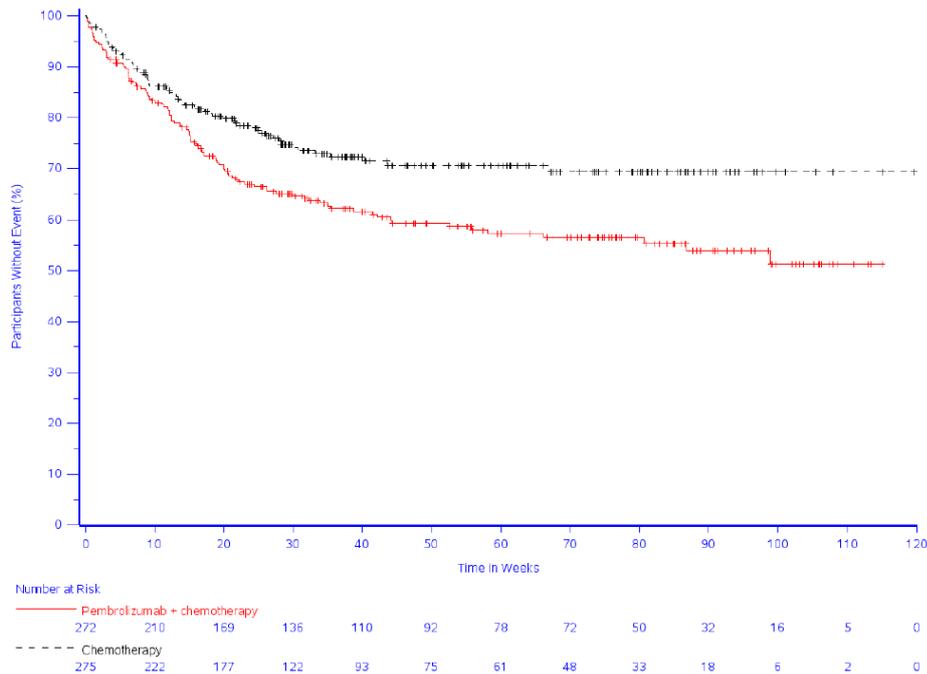


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (mindestens 1 Wirkstoffkomponente), Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

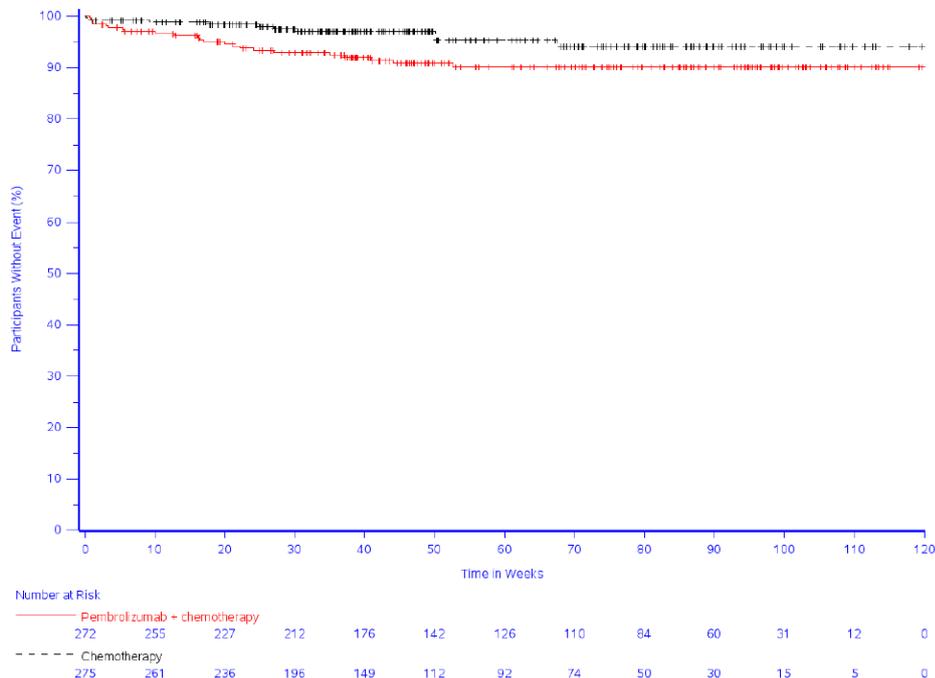


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

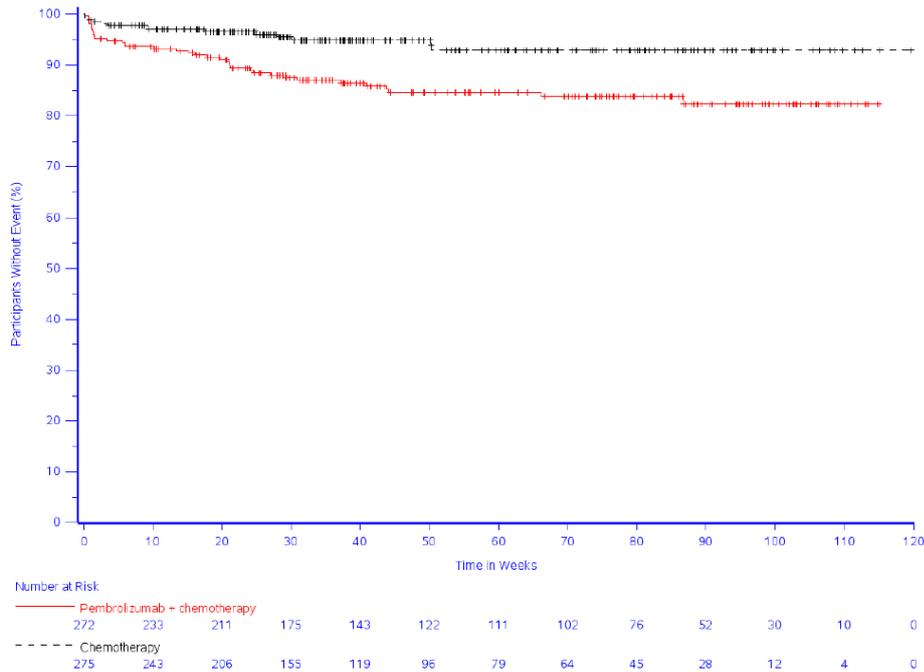


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)



Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

## I Anhang B.5 Subgruppenanalysen

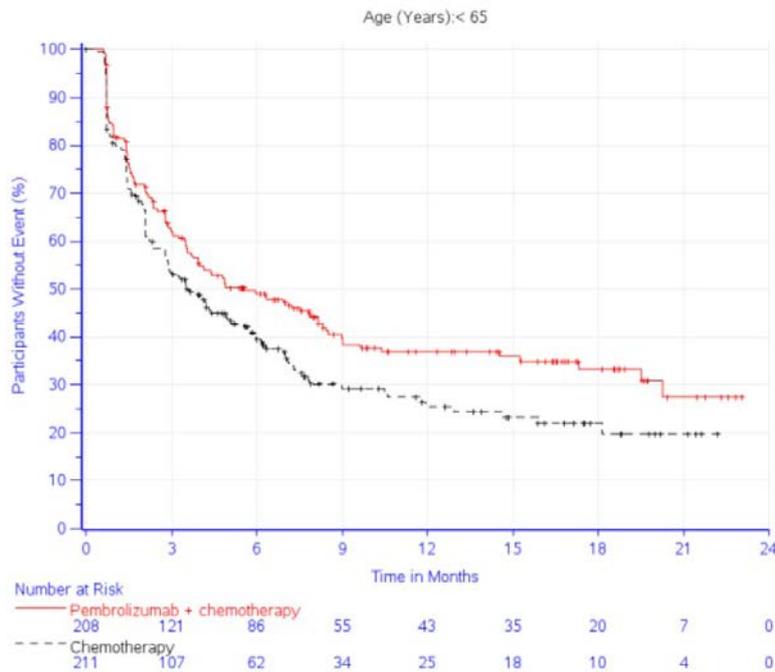


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Alter < 65 Jahre, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

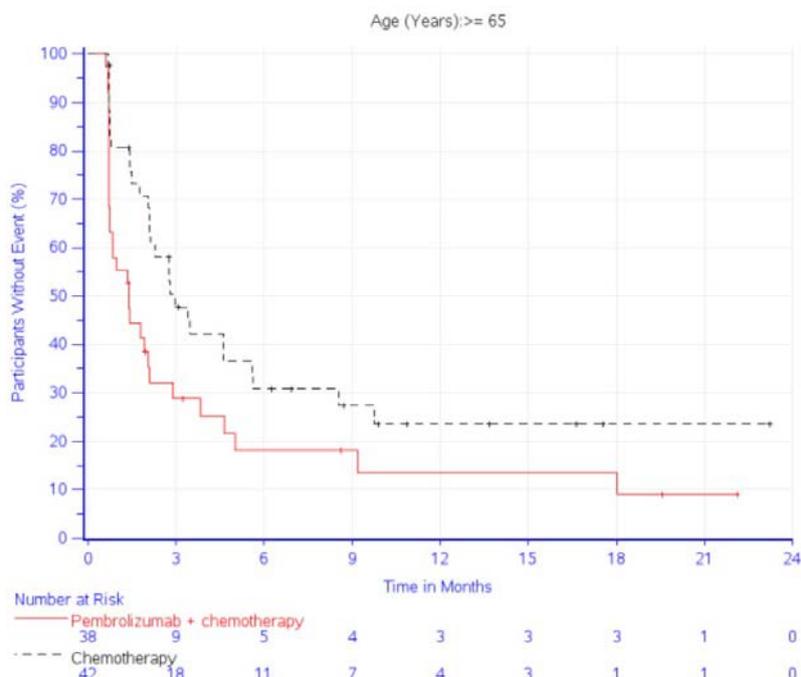


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Alter  $\geq 65$  Jahre, Studie KEYNOTE 826, 1. Datenschnitt (03.05.2021)

## **I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 2$  Patientinnen auftraten.

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 272	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 275
<b>KEYNOTE 826</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>d</sup></b>	270 (99,3)	273 (99,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	195 (71,7)	180 (65,5)
Anaemie	164 (60,3)	143 (52,0)
Eosinophilie	10 (3,7)	0 (0)
Febrile Neutropenie	22 (8,1)	12 (4,4)
Leukopenie	37 (13,6)	32 (11,6)
Lymphopenie	12 (4,4)	4 (1,5)
Neutropenie	63 (23,2)	55 (20,0)
Thrombozytopenie	55 (20,2)	52 (18,9)
Herzerkrankungen	25 (9,2)	23 (8,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	14 (5,1)	11 (4,0)
Endokrine Erkrankungen	72 (26,5)	34 (12,4)
Hyperthyreose	21 (7,7)	9 (3,3)
Hypothyreose	50 (18,4)	23 (8,4)
Thyroiditis	10 (3,7)	1 (0,4)
Augenerkrankungen	20 (7,4)	19 (6,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	211 (77,6)	205 (74,5)
Abdominalschmerz	45 (16,5)	46 (16,7)
Schmerzen Unterbauch	12 (4,4)	10 (3,6)
Schmerzen Oberbauch	27 (9,9)	25 (9,1)
Kolitis	12 (4,4)	3 (1,1)
Verstopfung	77 (28,3)	87 (31,6)
Diarrhoe	95 (34,9)	80 (29,1)
Dyspepsie	12 (4,4)	11 (4,0)
Gastritis	11 (4,0)	9 (3,3)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	10 (3,7)	9 (3,3)
Zahnfleischbluten	10 (3,7)	4 (1,5)
Haemorrhoiden	7 (2,6)	11 (4,0)
Uebelkeit	111 (40,8)	119 (43,3)
Rektalblutung	14 (5,1)	12 (4,4)
Stomatitis	19 (7,0)	17 (6,2)
Erbrechen	72 (26,5)	74 (26,9)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 272	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 275
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	169 (62,1)	163 (59,3)
Asthenie	56 (20,6)	56 (20,4)
Brustkorbschmerz	12 (4,4)	11 (4,0)
Schuettelfrost	12 (4,4)	3 (1,1)
Erschöpfung	78 (28,7)	72 (26,2)
Schleimhautentzündung	17 (6,3)	9 (3,3)
Oedem peripher	23 (8,5)	24 (8,7)
Fieber	47 (17,3)	38 (13,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (5,9)	13 (4,7)
Erkrankungen des Immunsystems	22 (8,1)	26 (9,5)
Ueberempfindlichkeit	11 (4,0)	14 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	150 (55,1)	156 (56,7)
Zellulitis	12 (4,4)	5 (1,8)
Zystitis	10 (3,7)	13 (4,7)
Nasopharyngitis	15 (5,5)	6 (2,2)
Pneumonie	6 (2,2)	14 (5,1)
Sepsis	11 (4,0)	4 (1,5)
Infektion der oberen Atemwege	11 (4,0)	13 (4,7)
Harnwegsinfektion	68 (25,0)	70 (25,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	60 (22,1)	50 (18,2)
Infusionsbedingte Reaktion	17 (6,3)	12 (4,4)
Untersuchungen	164 (60,3)	142 (51,6)
Alaninaminotransferase erhöht	36 (13,2)	21 (7,6)
Aspartataminotransferase erhöht	30 (11,0)	17 (6,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	23 (8,5)	15 (5,5)
Kreatinin im Blut erhöht	27 (9,9)	28 (10,2)
Thyreotropin im Blut erhöht	10 (3,7)	5 (1,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	8 (2,9)	10 (3,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	51 (18,8)	39 (14,2)
Thrombozytenzahl vermindert	48 (17,6)	37 (13,5)
Gewicht erniedrigt	30 (11,0)	31 (11,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	35 (12,9)	18 (6,5)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 272	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 275
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	121 (44,5)
Appetit vermindert	54 (19,9)	46 (16,7)
Dehydratation	10 (3,7)	8 (2,9)
Hyperglykaemie	10 (3,7)	16 (5,8)
Hyperkaliaemie	14 (5,1)	12 (4,4)
Hypalbuminaemie	15 (5,5)	9 (3,3)
Hypokaliaemie	29 (10,7)	27 (9,8)
Hypomagnesiaemie	23 (8,5)	15 (5,5)
Hyponatriaemie	19 (7,0)	12 (4,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	152 (55,9)	139 (50,5)
Arthralgie	74 (27,2)	68 (24,7)
Rueckenschmerzen	34 (12,5)	38 (13,8)
Knochenschmerzen	16 (5,9)	16 (5,8)
Muskelspasmen	4 (1,5)	11 (4,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2 (0,7)	11 (4,0)
Myalgie	51 (18,8)	51 (18,5)
Schmerz in einer Extremitaet	32 (11,8)	21 (7,6)
Erkrankungen des Nervensystems	187 (68,8)	178 (64,7)
Schwindelgefuehl	20 (7,4)	18 (6,5)
Dysgeusie	13 (4,8)	18 (6,5)
Kopfschmerzen	46 (16,9)	50 (18,2)
Periphere Neuropathie	73 (26,8)	72 (26,2)
Paraesthesie	25 (9,2)	23 (8,4)
Periphere motorische Neuropathie	10 (3,7)	4 (1,5)
Periphere sensorische Neuropathie	60 (22,1)	66 (24,0)
Psychiatrische Erkrankungen	48 (17,6)	40 (14,5)
Angst	13 (4,8)	10 (3,6)
Schlaflosigkeit	31 (11,4)	22 (8,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	103 (37,9)	104 (37,8)
Akute Nierenschaedigung	17 (6,3)	10 (3,6)
Dysurie	16 (5,9)	23 (8,4)
Haematurie	16 (5,9)	14 (5,1)
Hydronephrose	6 (2,2)	12 (4,4)
Proteinurie	39 (14,3)	25 (9,1)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 272	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 275
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	77 (28,3)	86 (31,3)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	9 (3,3)	15 (5,5)
Beckenschmerz	16 (5,9)	31 (11,3)
Vaginaler Ausfluss	14 (5,1)	19 (6,9)
Vaginale Blutung	27 (9,9)	29 (10,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	92 (33,8)	101 (36,7)
Husten	38 (14,0)	23 (8,4)
Dysphonie	14 (5,1)	5 (1,8)
Dyspnoe	19 (7,0)	23 (8,4)
Epistaxis	28 (10,3)	41 (14,9)
Schmerzen im Oropharynx	13 (4,8)	10 (3,6)
Rhinorrhoe	7 (2,6)	10 (3,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	190 (69,9)	184 (66,9)
Alopezie	153 (56,3)	159 (57,8)
Trockene Haut	16 (5,9)	8 (2,9)
Erythem	7 (2,6)	10 (3,6)
Juckreiz	34 (12,5)	22 (8,0)
Ausschlag	45 (16,5)	30 (10,9)
Ausschlag makulo-papuloes	18 (6,6)	8 (2,9)
Gefäßerkrankungen	96 (35,3)	91 (33,1)
Tiefe Venenthrombose	12 (4,4)	3 (1,1)
Hitzewallung	12 (4,4)	9 (3,3)
Hypertonie	66 (24,3)	66 (24,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  b. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin  c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  d. Die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 272	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 275
<b>KEYNOTE 826</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>d</sup></b>	137 (50,4)	117 (42,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (13,2)	24 (8,7)
Anaemie	13 (4,8)	11 (4,0)
Febrile Neutropenie	19 (7,0)	11 (4,0)
Herzerkrankungen	11 (4,0)	4 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (11,4)	22 (8,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (4,0)	10 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (15,1)	41 (14,9)
Harnwegsinfektion	16 (5,9)	15 (5,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (3,7)	13 (4,7)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (5,1)	5 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (7,4)	20 (7,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19 (7,0)	17 (6,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (3,3)	10 (3,6)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin</p> <p>c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>d. Die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )– RCT, direkter Vergleich:  
Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup>  $\pm$  Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup>  $\pm$   
Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> $\pm$ Bevacizumab N = 272	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> $\pm$ Bevacizumab N = 275
<b>SOC<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>c</sup></b>		
<b>KEYNOTE 826</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>d</sup></b>	222 (81,6)	206 (74,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	115 (42,3)	100 (36,4)
Anaemie	77 (28,3)	71 (25,8)
Febrile Neutropenie	20 (7,4)	12 (4,4)
Leukopenie	12 (4,4)	7 (2,5)
Neutropenie	36 (13,2)	28 (10,2)
Thrombozytopenie	18 (6,6)	11 (4,0)
Herzerkrankungen	11 (4,0)	4 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48 (17,6)	36 (13,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (9,9)	25 (9,1)
Asthenie	10 (3,7)	3 (1,1)
Erschöpfung	10 (3,7)	11 (4,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55 (20,2)	51 (18,5)
Sepsis	10 (3,7)	3 (1,1)
Harnwegsinfektion	25 (9,2)	22 (8,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (4,4)	14 (5,1)
Untersuchungen	79 (29,0)	63 (22,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	37 (13,6)	22 (8,0)
Thrombozytenzahl vermindert	21 (7,7)	12 (4,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	19 (7,0)	11 (4,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31 (11,4)	27 (9,8)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (8,8)	25 (9,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	29 (10,7)	30 (10,9)
Akute Nierenschädigung	11 (4,0)	6 (2,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	22 (8,1)	23 (8,4)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	9 (3,3)	10 (3,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (4,8)	12 (4,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	17 (6,3)	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen	34 (12,5)	37 (13,5)
Hypertonie	26 (9,6)	31 (11,3)

Tabelle 22: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )– RCT, direkter Vergleich:  
Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup>  $\pm$  Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup>  $\pm$   
Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> $\pm$ Bevacizumab N = 272	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> $\pm$ Bevacizumab N = 275
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  b. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin  c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  d. Die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 272	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 275
<b>SOC<sup>c</sup> PT<sup>c</sup></b>		
<b>KEYNOTE 826</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs<sup>d</sup></b>	106 (39,0)	69 (25,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (4,4)	8 (2,9)
Anaemie	7 (2,6)	3 (1,1)
Neutropenie	3 (1,1)	2 (0,7)
Thrombozytopenie	2 (0,7)	2 (0,7)
Herzerkrankungen	4 (1,5)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (7,7)	10 (3,6)
Kolitis	3 (1,1)	0 (0)
Darmperforation	3 (1,1)	0 (0)
Uebelkeit	2 (0,7)	2 (0,7)
Rektumperforation	2 (0,7)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (2,6)	6 (2,2)
Asthenie	2 (0,7)	1 (0,4)
Erschöpfung	3 (1,1)	3 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,5)	0 (0)
Immunvermittelte Hepatitis	2 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	7 (2,6)	7 (2,5)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	2 (0,7)	2 (0,7)
Ueberempfindlichkeit	3 (1,1)	4 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,8)	2 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,8)	3 (1,1)
Infusionsbedingte Reaktion	3 (1,1)	3 (1,1)
Untersuchungen	10 (3,7)	3 (1,1)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,7)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (1,1)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,7)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (5,5)	16 (5,8)
Periphere Neuropathie	7 (2,6)	5 (1,8)
Paraesthesie	2 (0,7)	1 (0,4)
Periphere motorische Neuropathie	2 (0,7)	0 (0)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 272	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 275
Periphere sensorische Neuropathie	1 (0,4)	6 (2,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (4,0)	10 (3,6)
Akute Nierenschädigung	4 (1,5)	1 (0,4)
Haematurie	0 (0)	3 (1,1)
Proteinurie	5 (1,8)	2 (0,7)
Urogenitalfistel	0 (0)	2 (0,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	9 (3,3)	9 (3,3)
Fistel des weiblichen Geschlechtstrakts	6 (2,2)	6 (2,2)
Vaginalfistel	2 (0,7)	2 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,1)	3 (1,1)
Lungenembolie	1 (0,4)	2 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (1,8)	1 (0,4)
Ausschlag makulo-papuloes	2 (0,7)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	6 (2,2)	2 (0,7)
Hypertonie	4 (1,5)	1 (0,4)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 2 Patientinnen aufgetreten sind</p> <p>b. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin</p> <p>c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>d. Die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ wurden ausgeschlossen.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

**I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )**

Tabelle 24: Kategorien immunvermittelter UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup>  $\pm$  Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup>  $\pm$  Bevacizumab (Gesamtpopulation)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> $\pm$ Bevacizumab N = 307	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> $\pm$ Bevacizumab N = 309
<b>KEYNOTE 826</b>		
<b>Gesamtrate immunvermittelter UEs</b>	126 (41)	82 (26,5)
Adrenal Insufficiency	4 (1,3)	0 (0)
Cholangitis Sclerosing	1 (0,3)	0 (0)
Colitis	16 (5,2)	5 (1,6)
Encephalitis	1 (0,3)	0 (0)
Guillain-Barre Syndrome	0 (0)	0 (0)
Hepatitis	5 (1,6)	1 (0,3)
Hyperthyroidism	23 (7,5)	9 (2,9)
Hypophysitis	1 (0,3)	1 (0,3)
Hypothyroidism	56 (18,2)	28 (9,1)
Infusion Reactions	41 (13,4)	39 (12,6)
Myasthenic Syndrome	0 (0)	0 (0)
Myelitis	0 (0)	0 (0)
Myocarditis	1 (0,3)	0 (0)
Myositis	2 (0,7)	0 (0)
Nephritis	1 (0,3)	0 (0)
Pancreatitis	3 (1,0)	1 (0,3)
Pneumonitis	6 (2,0)	1 (0,3)
Sarcoidosis	0 (0)	0 (0)
Severe Skin Reactions	14 (4,6)	1 (0,3)
Thyroiditis	11 (3,6)	1 (0,3)
Diabetes Mellitus	2 (0,7)	0 (0)
Uveitis	0 (0)	0 (0)
Vasculitis	2 (0,7)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste („AEOSI“); Version 20.  b. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin  c. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Studienbericht übernommen.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Kategorien immunvermittelter SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup> ± Bevacizumab (Gesamtpopulation)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 307	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> ± Bevacizumab N = 309
<b>Kategorie<sup>c</sup></b>		
<b>KEYNOTE 826</b>		
<b>Gesamtrate immunvermittelter SUEs</b>	26 (8,5)	12 (3,9)
Adrenal Insufficiency	3 (1,0)	0 (0)
Cholangitis Sclerosing	1 (0,3)	0 (0)
Colitis	5 (1,6)	4 (1,3)
Encephalitis	1 (0,3)	0 (0)
Guillain-Barre Syndrome	0 (0)	0 (0)
Hepatitis	3 (1,0)	1 (0,3)
Hyperthyroidism	0 (0)	1 (0,3)
Hypophysitis	1 (0,3)	0 (0)
Hypothyroidism	0 (0)	0 (0)
Infusion Reactions	4 (1,3)	5 (1,6)
Myasthenic Syndrome	0 (0)	0 (0)
Myelitis	0 (0)	0 (0)
Myocarditis	1 (0,3)	0 (0)
Myositis	2 (0,7)	0 (0)
Nephritis	0 (0)	0 (0)
Pancreatitis	1 (0,3)	1 (0,3)
Pneumonitis	1 (0,3)	0 (0)
Sarcoidosis	0 (0)	0 (0)
Severe Skin Reactions	4 (1,3)	0 (0)
Thyroiditis	0 (0)	0 (0)
Diabetes Mellitus	2 (0,7)	0 (0)
Uveitis	0 (0)	0 (0)
Vasculitis	0 (0)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste („AEOSI“); Version 20.</p> <p>b. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin</p> <p>c. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Studienbericht übernommen.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Kategorien immunvermittelter schwerer UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>b</sup>  $\pm$  Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup>  $\pm$  Bevacizumab (Gesamtpopulation)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> $\pm$ Bevacizumab N = 307	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> $\pm$ Bevacizumab N = 309
<b>KEYNOTE 826</b>		
<b>Gesamtrate immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	41 (13,4)	16 (5,2)
Adrenal Insufficiency	3 (1,0)	0 (0)
Cholangitis Sclerosing	1 (0,3)	0 (0)
Colitis	5 (1,6)	5 (1,6)
Encephalitis	1 (0,3)	0 (0)
Guillain-Barre Syndrome	0 (0)	0 (0)
Hepatitis	4 (1,3)	1 (0,3)
Hyperthyroidism	0 (0)	1 (0,3)
Hypophysitis	1 (0,3)	0 (0)
Hypothyroidism	4 (1,3)	1 (0,3)
Infusion Reactions	7 (2,3)	7 (2,3)
Myasthenic Syndrome	0 (0)	0 (0)
Myelitis	0 (0)	0 (0)
Myocarditis	1 (0,3)	0 (0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0)
Nephritis	0 (0)	0 (0)
Pancreatitis	2 (0,7)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,3)	0 (0)
Sarcoidosis	0 (0)	0 (0)
Severe Skin Reactions	12 (3,9)	1 (0,3)
Thyroiditis	2 (0,7)	0 (0)
Diabetes Mellitus	2 (0,7)	0 (0)
Uveitis	0 (0)	0 (0)
Vasculitis	0 (0)	0 (0)
<p>a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten PT-Liste („AEOSI“); Version 20.  b. Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin  c. Kategorie-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Studienbericht übernommen.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## **I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.*

*Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.*

*Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.*

*Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.*

*Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.*

*Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet. Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.*

*Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.*

*Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung von KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen*

*aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z.B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.*

*Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.*

*Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.*

*Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.*

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.*

*Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.13
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.2 Verbrauch .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile.....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 3 Literatur .....</b>	<b>II.23</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr .....	II.19

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	II.8

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CPS	Combined Positive Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomerulären Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert-Koch Institut
UICC	Union for International Cancer Control

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Zervixkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neuen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab [1]. Pembrolizumab ist in der Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab angezeigt bei Erwachsenen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit Programmed-Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 1$ ).

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.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in folgende Teilpopulationen:

- Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ); Erstlinie<sup>1</sup> (Fragestellung 1)
- Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ); nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie infrage kommt (Fragestellung 2)

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass für das persistierende, rezidivierende oder metastasierende Zervixkarzinom weiterhin ein Bedarf an neuen Therapien mit besseren Antitumoraktivitäten und verträglichen Toxizitätsprofilen besteht. Ein wichtiges Ziel der Behandlung bestehe in der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Erhaltung einer akzeptablen Lebensqualität der Patientinnen.

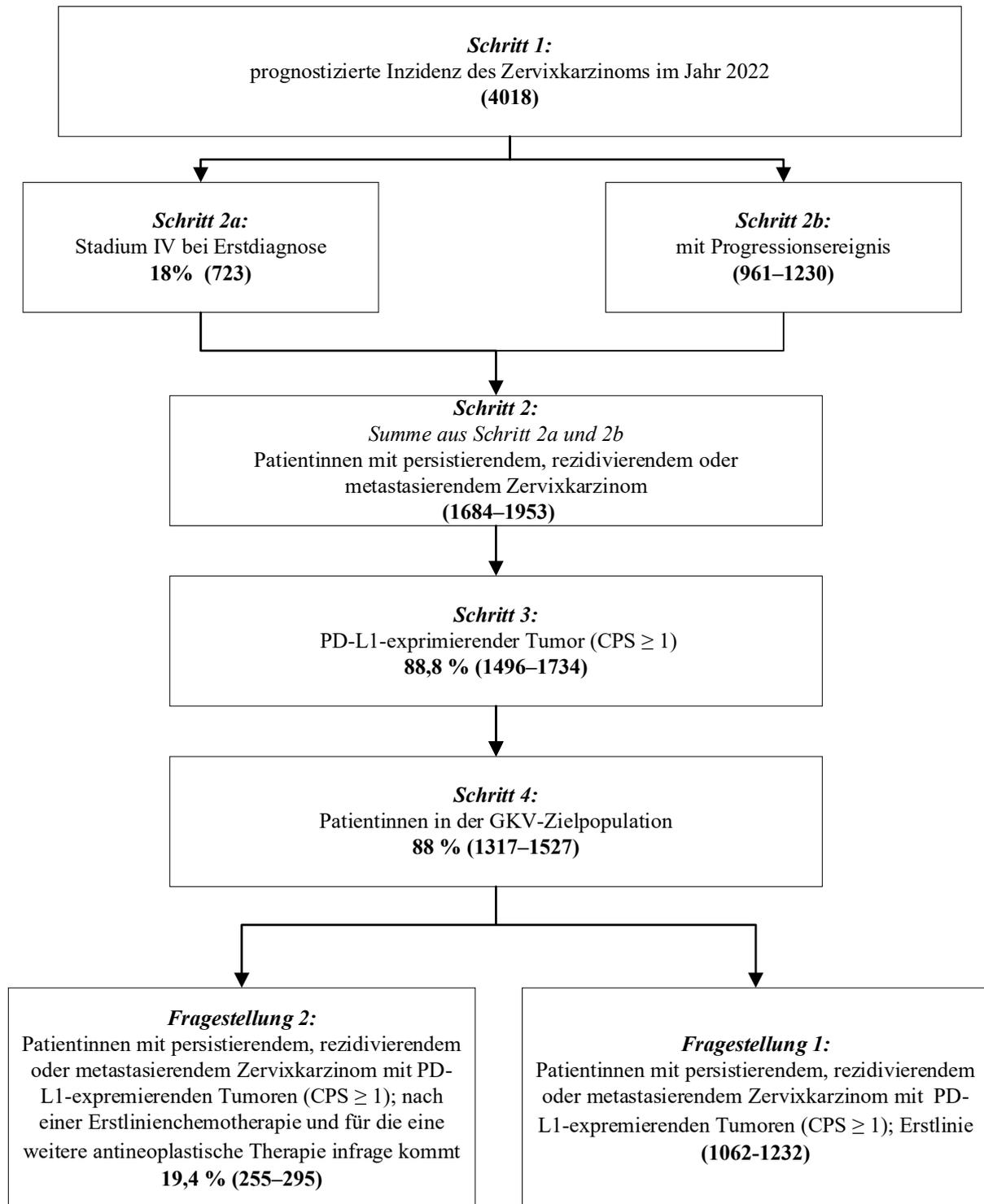
---

<sup>1</sup> keine vorherige systemische Chemotherapie, außer bei Anwendung als Sensibilisator bei der Strahlentherapie

## **II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



GKV: gesetzliche Krankenversicherung; CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### **Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Zervixkarzinoms im Jahr 2022**

Der pU zieht die rohen Inzidenzraten des Zervixkarzinom (Diagnosecode 53.- gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) für die Jahre 2013 bis 2018 der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) heran [2]. Mithilfe einer linearen Regression schätzt er die rohe Inzidenzrate für das Jahr 2022. Anschließend prognostiziert er auf Basis der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 2: G2-L2-W2) [3] für das Jahr 2022 eine Anzahl von 4018 inzidenten Patientinnen mit Zervixkarzinom.

### **Schritt 2: Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom**

Der pU ermittelt die Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom anhand von 2 Teilschritten (2a und b). Dabei erfolgt die Operationalisierung dieser Patientinnen zum einen über das Stadium IV bei Erstdiagnose (Schritt 2a) und zum anderen über ein Progressionsereignis (Schritt 2b)

#### ***Schritt 2a: Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose***

Aus der der Publikation „Krebs in Deutschland für 2017 / 2018“ des RKI [4] entnimmt der pU einen Anteil von 18 % der Patientinnen, deren Zervixkarzinom bei Erstdiagnose das Stadium IV nach Union for International Cancer Control (UICC) der 8. Auflage aufweist.

Durch Übertragung dieses Anteilswertes auf die Anzahl der inzidenten Patientinnen aus Schritt 1 resultiert eine Anzahl von 723 Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose.

#### ***Schritt 2b: Patientinnen mit Zervixkarzinom und Progressionsereignis***

Der pU bestimmt zunächst die Anzahl derjenigen Patientinnen, deren Tumor bei Erstdiagnose das Stadium I bis III aufweist (= 3295 Patientinnen über Anzahl der Patientinnen aus Schritt 1 minus Anzahl der Patientinnen aus Schritt 2a).

Anschließend zieht er eine Auswertung des Tumorregisters München [5] zu 4426 Patientinnen mit einer Diagnose des Zervixkarzinoms ohne Fernmetastasen (M0) in den Jahren 1998 bis 2020 heran. Er ermittelt eine Anteilsspanne von 29,2 bis 37,3 % der Tumore mit einem Progress in Form von Lokalrezidiven, lokoregionären Rezidiven oder Metastasierungen. Der obere Anteilswert beinhaltet im Unterschied zum unteren Anteilswert zusätzlich die nicht spezifizierten Progressionen. Die Anteilswerte können pro Patientin mehrere unterschiedliche Progressionsereignisse im Zeitverlauf umfassen.

Durch Übertragung dieser Anteilsspanne auf die Anzahl von 3295 Patientinnen (Stadium I bis III) berechnet der pU eine Anzahl von 962 bis 1230 Patientinnen, deren Zervixkarzinom ein Progress aufweist.

In der Summe (Schritt 2a plus Schritt 2b) ergibt sich eine Anzahl von 1684 bis 1953 Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom.

### **Schritt 3: PD-L1-exprimierenden Tumor (CPS $\geq$ 1)**

Der pU erläutert, dass ihm keine Daten zum Anteil der Patientinnen mit PD-L1-exprimierendem Zervixkarzinom für den deutschen Versorgungskontext vorliegen.

Daher zieht er die Zulassungsstudie KEYNOTE 826 heran. Von insgesamt 617 Patientinnen, die innerhalb dieser Studie randomisiert wurden, wies eine Anzahl von 548 Patientinnen (88,8 %) ein PD-L1-exprimierendes Zervixkarzinom (CPS  $\geq$  1) auf [6].

Übertragen auf die Patientinnen aus Schritt 3 resultiert eine Anzahl von 1496 bis 1734 Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumor (CPS  $\geq$  1).

### **Schritt 4: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88 % [7,8] ermittelt der pU eine Anzahl von 1317 bis 1527 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

Für die Aufteilung der GKV-Zielpopulation in die Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 bestimmt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen für Fragestellung 2 wie folgt:

#### **Anzahl der Patientinnen der Fragestellung 2**

Der pU zieht eine ergänzende Auswertung der Studie KEYNOTE 826 mit den unter Schritt 3 erwähnten 548 Patientinnen mit PD-L1-exprimierendem Zervixkarzinom (CPS  $\geq$  1) heran, die eine Erstlinientherapie erhielten (siehe Modul 4 A des Dossiers S. 107 Tabelle 4-25). Die Auswertung unterteilt diese Patientinnen mit einer Erstlinientherapie in folgende Kategorien:

- Patientinnen mit einer 1. Folgetherapie:
  - systemische Therapie,
  - Radiotherapie oder
  - systemische Therapie und Radiotherapie
- verstorbene Patientinnen ohne Folgetherapie und
- Patientinnen, die keine Folgetherapie erhalten.

Der pU bildet einen mittleren Anteilswert von 19,4 % der Patientinnen des Pembrolizumab-Arms und des Kontrollarms, die nach der Erstlinientherapie als Folgetherapie eine systemische Therapie erhielten.

Der pU bezieht diesen Anteilswert auf die Patientinnen aus Schritt 4 und weist somit 255 bis 295 Patientinnen für Fragestellung 2 aus.

### **Anzahl der Patientinnen der Fragestellung 1:**

Der pU zieht die Anzahl der Patientinnen der Fragestellung 2 (255 bis 295) von der Anzahl der Patientinnen der GKV-Zielpopulation (1317 bis 1527 Patientinnen aus Schritt 4) ab und ermittelt somit 1062 bis 1232 Patientinnen für Fragestellung 1.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die vom pU angegebene Gesamtanzahl in der GKV-Zielpopulation wird im Bereich der Obergrenze erwartet. Die Anzahl der Patientinnen der Fragestellung 2 ist unterschätzt. Dies wird nachfolgend erläutert:

#### ***zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Zervixkarzinoms im Jahr 2022***

Die vom pU geschätzte Inzidenz des Zervixkarzinoms (4018 Neuerkrankungen) ist vergleichbar mit der Prognose des RKI zur Inzidenz (4100 Neuerkrankungen) für das Jahr 2022 [4].

#### ***zu Schritt 2: Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom***

Die Operationalisierung der Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom laut Anwendungsgebiet über das Stadium IV bei Erstdiagnose (Schritt 2a) und über ein Progressionsereignis (Schritt 2b) ist unsicher. Es ist zum einen unklar, ob das persistierende Zervixkarzinom dadurch ausreichend berücksichtigt ist. Zudem sind für die Zielpopulation laut Ausführungen des G-BA ausschließlich Patientinnen mit einer palliativen Behandlung erforderlich. Wie der pU selbst erläutert, führt die Herleitung der Zielpopulation zu einer ungenauen Abgrenzung der Patientinnen, die mit einer palliativen oder kurativen Absicht behandelt werden.

Es ist zudem auf den hohen Anteil der Fälle aus dem Bericht des RKI hinzuweisen, denen kein UICC Stadium zugeordnet wurde. Dies führt zur Unsicherheit der Anteilswerte für das Stadium IV bzw. I bis III.

#### ***zu Schritt 2b: Patientinnen mit Zervixkarzinom und Progressionsereignis***

Insgesamt führen folgende Aspekte zur Unsicherheit zum Anteilswert der Progressionsereignisse (29,2 bis 37,3 %):

- Die Anteile wurden über die Anzahl der beobachteten Ereignisse innerhalb eines 15-Jahres-Zeitraum erhoben [5]. Patientinnen können jedoch auch kürzer beobachtet worden sein. Ereignisse, die außerhalb des Beobachtungszeitraums dieser Patientinnen auftreten, bleiben somit unberücksichtigt. Dies ist im besondere Maße für Patientinnen mit nachfolgenden Progressionsereignissen zu erwarten. Dadurch ergibt sich tendenziell eine Unterschätzung.
- Der pU begründet nicht ausreichend, wieso er eine Untergrenze darstellt, bei denen die nicht spezifizierten Progressionsformen ausgeschlossen sind. Die Obergrenze, die diese

Progressionen miteinschließt, erscheint geeigneter, um die Progressionsereignisse möglichst vollständig zu erfassen.

- Die Anteilswerte wurden aus einer Patientengruppe mit Zervixkarzinom ohne Fernmetastasen (Stadium I bis IVa) gewonnen [5]. Die Übertragung erfolgt jedoch auf eine abweichende Patientengruppe mit Zervixkarzinom (Stadium I bis III).

### **zu Schritt 3: PD-L1-exprimierenden Tumor (CPS $\geq$ 1)**

Der Anteilswert für PD-L1-exprimierenden Tumor (CPS  $\geq$  1) beruht auf den Daten der Zulassungsstudie. Es ist nicht auszuschließen, dass ein erhobener Wert aus einer epidemiologischen Studie abweichen kann.

### **zu Patientinnen der Fragestellung 2**

Der vom pU zugrunde gelegte Anteilswert von 19,4 % der Patientinnen, die nach einer palliativen Erstlinientherapie eine Folgetherapie erhalten, berücksichtigt nicht die Patientinnen, die eine Folgetherapie in Form einer systemischen Therapie in Kombination mit einer Radiotherapie bekommen. Diese sind ebenfalls der Fragestellung 2 zuzuordnen (Mittelwert: 6,1 %). Zudem könnte sich dieser Anteilswert nochmals erhöhen, wenn weitere Patientinnen, die bisher noch keine Folgetherapie erhalten haben (aus der Kategorie „Patientinnen, die keine Folgetherapie erhalten“) nach der Erstlinientherapie einen Progress erfahren.

Unsicherheit entsteht dadurch, dass die Ermittlung des Anteilswertes ausschließlich aus einer Patientengruppe mit Erstlinientherapie erfolgt. Die Übertragung erfolgt jedoch auf eine Patientengruppe aus Schritt 4 (GKV-Zielpopulation), die entweder eine Erstlinientherapie oder eine nachfolgende Therapie erhält.

## **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 1 Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen der Zielpopulation für die Fragestellung 1 wie folgt unterteilt:

- Patientinnen, für welche Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel  $\pm$  Bevacizumab eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt
- Patientinnen, für welche Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel  $\pm$  Bevacizumab keine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt

Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation für die Fragestellung 1 liegen im Dossier keine Angaben vor.

## **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen**

Für die Prognose der Inzidenz des Zervixkarzinoms legt der pU das methodische Vorgehen des Schritts 1 zugrunde und geht bis zum Jahr 2027 von einer abnehmenden Inzidenz aus (3586 Neuerkrankungen im Jahr 2027).

Auf die gleiche Weise prognostiziert der pU die 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms bis zum Jahr 2027. Dabei geht er von sinkenden Fallzahlen aus (14 929 im Jahr 2022 und 12 826 im Jahr 2027).

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom <sup>b</sup> mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1), davon	1317–1527	Die vom pU angegebene Gesamtanzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation wird im Bereich der Obergrenze erwartet. Die Anzahl der Patientinnen der Fragestellung 2 ist unterschätzt. Dies resultiert aus <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einer nicht ausreichenden Berücksichtigung von Progressionsereignissen insbesondere in der Untergrenze und</li> <li>▪ einem zu niedrig angesetzten Anteilswert für die Patientinnen der Fragestellung 2.</li> </ul>
	Erstlinie <sup>c</sup> (Fragestellung 1), davon	1062–1232	
	Patientinnen, für welche Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel $\pm$ Bevacizumab eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt	keine Angaben	
	Patientinnen, für welche Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel $\pm$ Bevacizumab keine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt	keine Angaben	
	nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie infrage kommt (Fragestellung 2)	255–295	
<p>a. Angaben des pU  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.  c. keine vorherige systemische Chemotherapie, außer bei Anwendung als Sensibilisator bei der Strahlentherapie</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU liefert für Pembrolizumab in der Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab Kostenangaben für:

- Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab
- Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab

Bei den vom pU herangezogenen Kombinationstherapien mit Pembrolizumab handelt es sich um die Therapieregime aus der Zulassungsstudie KEYNOTE 826 [1]. Diese werden in den folgenden Abschnitten bewertet.

Es sind folgende zweckmäßige Vergleichstherapien benannt:

- für erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; Erstlinie<sup>2</sup> (Fragestellung 1):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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)

- für erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie infrage kommt (Fragestellung 2):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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)

Laut Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

---

<sup>2</sup> keine vorherige systemische Chemotherapie, außer bei Anwendung als Sensibilisator bei der Strahlentherapie

Für Fragestellung 1 werden die vom pU dargestellten Kosten folgender Kombinationstherapien bewertet:

- 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 und Bevacizumab  
(nur für Patientinnen, für die eine platinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist)

Die ebenfalls vom pU dargestellte Therapie Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ist weder zugelassen [9,10] noch verordnungsfähig und wird daher nicht bewertet.

Für Fragestellung 2 werden keine vom pU dargestellten Kosten bewertet, da sämtliche Therapien (Monotherapie von Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab) weder in der relevanten Indikation zugelassen [1,10-15] noch verordnungsfähig sind.

## II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU orientiert sich bei der Behandlungsdauer von Pembrolizumab + Paclitaxel + Cisplatin ± Bevacizumab sowie von Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab an dem Behandlungsprotokoll der Zulassungsstudie KEYNOTE 826 (siehe S. 85 Modul 4A des Dossiers). Somit legt er folgende Anzahl an Zyklen zugrunde:

- 17,4 Zyklen (3-wöchig) bzw. 8,7 Zyklen (6-wöchig) für Pembrolizumab
- 6 Zyklen (3-wöchig) jeweils für Paclitaxel, Cisplatin und Carboplatin
- 17,4 Zyklen (3-wöchig) für Bevacizumab

Diese Anzahl an Zyklen legt der pU ebenfalls für die Wirkstoffe als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest. Für Topotecan legt er 6 Zyklen zugrunde.

Die Einschränkung der Behandlungsdauer auf 6 Zyklen für Paclitaxel, Cisplatin, Carboplatin als auch Topotecan lässt sich nicht (eindeutig) den Fachinformationen [10,16,17] oder der Literatur entnehmen [18,19]. Für einige Patientinnen könnte auch eine höhere Anzahl Zyklen infrage kommen.

Nachfolgend werden nur die Angaben zu den vom pU angesetzten Zyklen bewertet.

## II 2.2 Verbrauch

Für den Verbrauch von

- Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab,
- Pembrolizumab+ Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab,
- Cisplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab
- Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab

zieht der pU die Dosierungen des Behandlungsprotokolls der Zulassungsstudie KEYNOTE 826 heran (siehe S. 85 Modul 4A des Dossiers).

Der vom pU angesetzte Verbrauch von Cisplatin + Topotecan entspricht den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von Topotecan [10].

Für Carboplatin (in der Kombinationstherapie Carboplatin + Topotecan) setzt der pU die Dosierung aus dem Behandlungsprotokolls der Zulassungsstudie KEYNOTE 826 an.

Der Verbrauch der Wirkstoffe der Therapie Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab entspricht einem Dosierungsschema aus der Zulassungsstudie von Bevacizumab [17].

Für Carboplatin ermittelt der pU die Dosis anhand der Calvert-Formel ( $\text{Dosis} = \text{Area under the Curve (AUC)} * (\text{glomeruläre Filtrationsrate [GFR]} + 25)$ ). Er entnimmt die zu erzielende AUC von  $5 \text{ mg/ml} * \text{min}$  aus dem entsprechenden Schemata der Studie KEYNOTE 826. Zudem ermittelt er eine Referenz-GFR von  $101,9 \text{ ml/min}$ . Somit berechnet der pU für Carboplatin eine Dosis von  $634,3 \text{ mg}$  pro Behandlungstag. Bei Veranschlagung einer abweichenden GFR kann sich ein abweichender Verbrauch ergeben.

Der Verbrauch von Paclitaxel, Cisplatin und Topotecan richtet sich nach der Körperoberfläche bzw. für Bevacizumab nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [20] zugrunde.

## II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten sämtlicher Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2022 wieder.

Der pU ermittelt für Bevacizumab die Arzneimittelkosten allein auf Basis von Durchstechflaschen mit je  $100 \text{ mg}$  Wirkstoff. Für die erforderliche Dosis stehen zusätzlich wirtschaftlichere Durchstechflaschen mit je  $400 \text{ mg}$  Bevacizumab zur Verfügung.

Auch für Topotecan werden wirtschaftlichere Flaschen zu je 2 mg Wirkstoff anstelle der vom pU zugrunde gelegten Flaschen zu je 1 mg Topotecan angeboten.

## II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dabei veranschlagt er für alle Therapieregime Kosten für die Infusionstherapie pro Wirkstoff. Bei Wirkstoffkombinationen kann auch eine abweichende Gebührenordnungsposition angesetzt werden, die eine längere Betreuung beinhaltet, wenn die Wirkstoffe nacheinander verabreicht werden.

Für Cisplatin berechnet der pU Kosten für eine Hydratation und eine forcierte Diurese. Dies ist nachvollziehbar.

Für Pembrolizumab veranschlagt der pU Kosten für die PD-L1-Diagnostik. Es ist möglich, dass diese Diagnostik für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.

Bei der Gabe von Paclitaxel erfolgt bei allen Patientinnen eine Prämedikation bestehend aus Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten, deren Kosten der pU nicht berücksichtigt [9].

Für einige Wirkstoffe fallen gemäß Fachinformationen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter [1,21].

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die nachfolgende Bewertung gilt für die vom pU angesetzten Anzahl an Zyklen.

Der pU ermittelt für Pembrolizumab (Gabe in einem 3- bzw. 6-wöchigen Zyklus) in der Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab folgende Jahrestherapiekosten pro Patientin:

- 107 829,10 € bzw. 108 512,49 € für Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel
- 180 902,67 € bzw. 181 586,05 € für Pembrolizumab + Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab
- 109 197,79 € bzw. 109 881,18 € für Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel
- 182 271,36 € bzw. 182 954,74 € für Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab

Die Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Die Arzneimittelkosten für Bevacizumab sind überschätzt, da nicht die wirtschaftlichsten Durchstechflaschen berücksichtigt sind. Alle anderen Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel.

Es sind einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. die Prämedikation bei der Gabe von Paclitaxel nicht berücksichtigt.

Die Kosten für die parenterale Zubereitung gemäß Hilfstaxe sind korrekt.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar <sup>b</sup>
Pembrolizumab <sup>c</sup> + Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS $\geq$ 1 exprimieren	105 807,17	432,24 bzw. 497,92	1589,70 bzw. 2207,40	107 829,10 bzw. 108 512,49	Die Arzneimittelkosten für Bevacizumab sind überschätzt, da nicht die wirtschaftlichsten Durchstechflaschen berücksichtigt sind. Alle anderen Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Es sind einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. die Prämedikation bei der Gabe von Paclitaxel nicht berücksichtigt. Die Kosten für die parenterale Zubereitung gemäß Hilfstaxe sind korrekt.
Pembrolizumab <sup>c</sup> + Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab		177 321,86	755,70 bzw. 821,39	2825,10 bzw. 3442,80	180 902,67 bzw. 181 586,05	
Pembrolizumab <sup>c</sup> + Carboplatin + Paclitaxel		107 279,33	328,77 bzw. 394,45	1589,70 bzw. 2207,40	109 197,79 bzw. 109 881,18	
Pembrolizumab <sup>c</sup> + Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab		178 794,02	652,23 bzw. 717,92	2825,10 bzw. 3442,80	182 271,36 bzw. 182 954,74	
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS $\geq$ 1 exprimieren, Erstlinie <sup>d</sup> (Fragestellung 1)	6092,64	326,55	972,00	7391,19	
Cisplatin + Paclitaxel + Bevacizumab		77 607,34	650,02	2207,40	80 464,75	
Cisplatin + Topotecan		3214,32	350,91	1944,00	5509,23	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar <sup>b</sup>
Carboplatin + Paclitaxel <sup>c</sup>	Erwachsene mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS $\geq$ 1 exprimieren, Erstlinie <sup>d</sup> (Fragestellung 1)	7564,80	223,08	972,00	8759,88	Die Arzneimittelkosten für Bevacizumab sind überschätzt, da nicht die wirtschaftlichsten Durchstechflaschen berücksichtigt sind. Alle anderen Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Es sind einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. die Prämedikation bei der Gabe von Paclitaxel nicht berücksichtigt. Die Kosten für die parenterale Zubereitung gemäß Hilfstaxe sind korrekt.
Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab <sup>c</sup>		79 079,50	546,55	2207,40	81 833,44	
Carboplatin + Topotecan <sup>e</sup>		4686,48	247,44	1944,00	6877,92	
Paclitaxel + Topotecan + Bevacizumab <sup>f</sup>		79 961,50	570,91	3179,40	83 711,80	
Paclitaxel + Topotecan <sup>f</sup>		8446,80	247,44	1944,00	10 638,24	
Nab-Paclitaxel	Erwachsene mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumore PD-L1 mit CPS $\geq$ 1 exprimieren, nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie infrage kommt (Fragestellung 2)	63 848,95	394,11	4.228,20	68 471,26	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Vinorelbin		6261,22	262,74	2818,80	9342,76	
Ifosfamid		3005,60	490,75	5265,00	8761,35	
Topotecan		6960,60	226,50	2430,00	9617,10	
Pemetrexed		8802,66	131,37	1409,40	10 343,43	
Irinotecan		21 883,04	968,54	4220,10	27 071,68	
Pembrolizumab <sup>g</sup>		99 714,53	105,69 bzw. 171,37	617,70 bzw. 1235,40	100 437,91 bzw. 101 121,30	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar <sup>b</sup>
<p>a. Angaben des pU  b. Die Bewertung erfolgt auf Basis der vom pU zugrundete gelegten Anzahl an Zyklen.  c. Pembrolizumab ist in der Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zugelassen. Pembrolizumab wird alle 3 oder alle 6 Wochen verabreicht werden.  d. keine vorherige systemische Chemotherapie, außer bei Anwendung als Sensibilisator bei der Strahlentherapie  e. nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder Patientinnen, für die Cisplatin ungeeignet ist  f. nur für Patientinnen, für die eine platinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist  g. für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom</p> <p>CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass ein Teil der Patientinnen aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht mit Pembrolizumab behandelt werden kann. Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich sei derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

### II 3 Literatur

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

1. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - aktuelle Krebsstatistiken für Deutschland [online]. 2021. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
3. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2019. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile).
4. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=0338F4EE379610F5834AC63B217008F0.internet121?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=0338F4EE379610F5834AC63B217008F0.internet121?__blob=publicationFile).
5. Tumorregister München. ICD-10 C53: Zervixkarzinom. Survival [online]. 2022. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC53\\_G-ICD-10-C53-Zervixkarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC53_G-ICD-10-C53-Zervixkarzinom-Survival.pdf).
6. Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021; 385(20): 1856-1867. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2112435>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand- Monatswerte Januar - Juli 2021. Stand: Juli [online]. 2021. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/Januar\\_bis\\_Maerz\\_2022\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Maerz_2022_bf.pdf).
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
9. Tillomed Pharma. Fachinformation Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Paclitaxel). Stand: Dezember. 2020.

10. Accord Healthcare. Fachinformation Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Topotecan). Stand: Mai. 2021.
11. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Abraxane (Nab-Paclitaxel) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand April. 2021.
12. Bendalis. Fachinformation Bendarelbin (Vinorelbin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Oktober. 2013.
13. Baxter Oncology. Fachinformation Holoxan (Ifosfamid) Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand März. 2021.
14. Seacross Pharma. Fachinformation Pemetrexed Seacross 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Februar. 2021.
15. AqVida. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November. 2021.
16. Hikma Pharma. Carboplatin Hikma 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 15.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Amgen. Fachinformation MVASI Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bevacizumab). Stand: Juli. 2021.
18. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4649-4655.  
<https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.21.8909>.
19. Tewari KS, Sill MW, Penson RT 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; 390(10103): 1654-1663.  
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31607-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31607-0).
20. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2019. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermaesse-  
insgesamt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermaesse-<br/>insgesamt.html).
21. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cisplatin). Stand: Juni. 2021.