



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. November 2022

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

Pembrolizumab (Zervixkarzinom, PD-L1 positiv)

veröffentlicht am 1. November 2022

Vorgangsnummer 2022-08-01-D-845

IQWiG Bericht Nr. 1446

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist das erste Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Zervixkarzinoms. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab ist indiziert zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Erstlinie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	erheblich	Hinweis	Für Platin + Paclitaxel \pm Bevacizumab geeignet	erheblich	Anhaltspunkt
				Für Platin + Paclitaxel \pm Bevacizumab nicht geeignet	nicht belegt	-
nach Erstlinie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	nicht belegt	-		nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Therapie entspricht dem Stand des Wissens. In Deutschland wird die Kombination der Platin-basierten Chemotherapie mit Bevacizumab empfohlen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 826, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Platin-haltiger Chemotherapie + Paclitaxel \pm Bevacizumab versus der Kombination mit Pembrolizumab. Die Gesamtstudie bezogen alle Patientinnen mit ein. Die Zulassung und die frühe Nutzenbewertung sind auf Patientinnen mit Nachweis einer PD-L1-Expression (CPS \geq 1) begrenzt. Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 50 Jahren.
- Die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Kombinationschemotherapie führte zur statistisch signifikanten Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab in KEYNOTE 826 entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag in der Gesamtstudie im Pembrolizumab-Arm bei 5,9% vs 4,9% im Kontrollarm.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab auf der Basis von KEYNOTE 826 den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Bei Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom und PD-L1-Expression ist die Immunchemotherapie mit Pembrolizumab der neue Standard.

2. Einleitung

Im Jahr 2018 erkrankten 4.320 Frauen neu an einem Zervixkarzinom. Für 2022 werden 4.100 Neuerkrankungen prognostiziert. Inzidenz und die Zahl der Sterbefälle sinken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag 2018 bei 62 % und die 10-Jahres Überlebensrate bei 61 % [1, 2]. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms beträgt aktuell 55 Jahre und hat sich in den letzten 25 Jahren um 15 Jahre verringert.

3. Stand des Wissens

Bei Patientinnen mit nicht-metastasiertem Zervixkarzinom ist der Ansatz der Therapie kurativ. In fortgeschrittenen Stadien bis FIGO IVA kann eine Kuration und Langzeitkontrolle erreicht werden. Trotz der verbesserten Therapien ist die Gefahr für Rezidive oder Progression in den Stadien III-IV weiter hoch, so dass für diese Patientinnen weiterhin ein hoher Forschungsbedarf zur Verbesserung der Therapieoptionen besteht.

Patientinnen mit metastasierten oder rezidiviertem/persistierendem Zervixkarzinom sollten simultan Bevacizumab – unabhängig von einer Vorbehandlung mit einer Radio(-chemo)therapie – zur palliativen first-line Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel erhalten [1]. Seit 2015 ist Bevacizumab in Deutschland für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der ersten Linie in Kombination mit Cisplatin/Topotecan oder Cisplatin/Paclitaxel zugelassen. In der GOG240-Studie konnte ein kombinierter Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; p=0,007) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; p = 0,0002) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; p = 0,003) erreicht werden [3]. Mittlerweile gilt die Kombination aus Cisplatin/Paclitaxel und Bevacizumab als Standard in der first-line Therapie des persistierenden, rezidivierten oder metastasiertem Zervixkarzinom. Analog den Daten aus der JCOG0505-Studie kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Dies führt bei gleicher Effektivität zu einer geringeren Rate an Neutropenien und der anzunehmenden Äquieffektivität [4]. Bei den platinnaiven Patientinnen konnte ein Überlebensvorteil von Cisplatin vs. Carboplatin in der gleichen Studie gezeigt werden (Gesamtüberleben 13,0 Monate vs. 23,2 Monate; HR, [1,571; 95 %-KI, 1,06 - 2,32]) [5].

Phase I/II-Daten haben in den letzten Jahren Hinweise auf eine Wirksamkeit von Pembrolizumab beim rezidivierten / refraktären Zervixkarzinom gegeben [6-9]. Sie waren Grundlage der randomisierten KEY-NOTE 826-Studie. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab bei Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Colombo et al., 2021 [10]	alle	Platin-basierte Chemotherapie ± Bevacizumab	Platin-basierte Chemotherapie ± Bevacizumab + Pembrolizumab	617	50,0 vs 68,1	8,2 vs 10,4 0,65 ⁷ p < 0,001	16,4 vs 24,4 0,67 p < 0,001
Colombo et al., 2021 [10] Dossier	PD-L1 positiv	Platin-basierte Chemotherapie ± Bevacizumab	Platin-basierte Chemotherapie ± Bevacizumab + Pembrolizumab	548	53,1 vs 64,8	8,3 vs 12,8 0,60 ⁷ p < 0,001	16,3 vs n.e. ⁸ 0,64 p < 0,001

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Die Kombination einer Platin-haltigen Chemotherapie mit Bevacizumab entspricht den Empfehlungen in Deutschland [1].

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 826, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die erste Interimsanalyse erfolgt am 3. Mai 2021.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit rezidiviertem/refraktären Zervixkarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts im Pembrolizumab-Arm nicht erreicht, die Überlebensrate lag nach 24 Monaten bei 53,0 im Pembrolizumab- versus 41,7% im Placebo-Arm. Die Unterschiede waren statistisch signifikant (HR 0,64; $p < 0,001$).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, koprimärer Endpunkt von KEYNOTE 826. Der Median wurde durch Pembrolizumab statistisch signifikant um 4,5 Monate verlängert (HR 0,60; $p < 0,001$). Die Ansprechrate wurde um 11,7% auf 64,8% erhöht.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-CX24 erhoben. Hier zeigen sich in den verschiedenen Funktionsskalen und beim globalen Gesundheitsstatus leichte Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, aber nicht statistisch signifikant.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Bezogen auf die Gesamtstudie KEYNOTE 826 mit 617 Patientinnen traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 bei 81,8% im Pembrolizumab- und bei 75,1% im Placebo-Arm auf. Nebenwirkungen, die bei mehr als 10% der Patientinnen und häufiger im Pembrolizumab-Arm auftraten, waren Hypothyreose (18,2 vs 9,1%) und Leukozytopenie (12,1 vs 7,1%).

Die Abbruchrate aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag in der Gesamtstudie bei 5,9% im Pembrolizumab vs 4,9% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass es für den Einsatz von Pembrolizumab im Rahmen der Zulassung den Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gibt.

Für Patientinnen, die nicht für die Chemotherapie geeignet sind, wird kein Zusatznutzen festgestellt.

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11].

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

In den letzten Jahren gab es kaum Fortschritte in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. Die Einführung von Bevacizumab war die letzte, Standard-verändernde Ergänzung der Platin-basierten Chemotherapie. Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Monotherapie führten zur Durchführung von KEYNOTE 826. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Expression von PD-L1

Die Expression von PD-L1 wird immunhistochemisch gemessen. Die Testverfahren sind standardisiert. Dennoch ist die Quantifizierung der Expression mit einer gewissen Unsicherheit verbunden.

In KEYNOTE 826 wurden alle Patientinnen mit den klinischen Einschlusskriterien aufgenommen. Die präspezifizierte Subgruppenanalyse zeigte einen signifikanten Vorteil für Patientinnen $\geq 1\%$ und für $\geq 10\%$, nicht für Patientinnen ohne Expression von PD-L1.

Der relative Anteil von Patientinnen ohne Expression von PD-L1 lag in der Zulassungsstudie bei 11%.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie entspricht den deutschen Leitlinienempfehlungen. Ob Pembrolizumab auch in anderen Chemotherapiekombinationen effektiv ist, ist nicht geklärt und wird derzeit nicht empfohlen.

Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist hoch. Allerdings sind die Nebenwirkungen, u. a. die hämatologischen, vor allem auf die Kombinationschemotherapie zurückzuführen. Dem entspricht die Nebenwirkungsrate im CTCAE Grad ≥ 3 des Kontrollarms von 75,1%. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen ist mit 5-6% in den beiden Studienarmen niedrig, und niedriger als in anderen Pembrolizumab-Studien. Diese Rate ist vielleicht vor allem durch das relativ niedrige, mediane Alter der Patientinnen bedingt. Eine Patientin im Pembrolizumab-Arm starb an einer Enzephalitis. Auch hier ist die Notwendigkeit eines strukturierten Nebenwirkungsmanagement unter der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zu betonen.

Bei Patientinnen mit rezidiviertem/refraktärem Zervixkarzinom besteht ein großer ungedeckter, medizinischer Bedarf. Der Effekt von Pembrolizumab ist beeindruckend. Bei Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom und PD-L1-Expression ist die Immunchemotherapie mit Pembrolizumab der neue Standard.

7. Literatur

1. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.1, 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
3. Tewari, K.S., et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736%2817%2931607-0.
4. Rosen, V.M., et al., Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2017. 27(6): p. 1237-1246.
5. Kitagawa R., et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2015. 33, 2129-35 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4391
6. Frenel J-S, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. *J Clin Oncol* 35:4035-4041. 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.5471](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.5471)
7. Kranawetter M, Röhrich S, Müllauer L, et al. Activity of pembrolizumab in recurrent cervical cancer: case series and review of published data. *Int J Gynecol Cancer* 28:1196-1202, 2018. DOI: [10.1097/IGC.0000000000001291](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001291)
8. Chung HC, Ros W, Delord J-P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 37:1470-1478, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.01265](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265)
9. Choi MC, Kim Y-M, Lee J-W, et al. Real-world experience of pembrolizumab monotherapy in patients with recurrent or persistent cervical cancer: a Korean multi-center retrospective study (KGOG1041). *Cancers (Basel)* 12:3188-3188, 2020. DOI: [10.3390/cancers12113188](https://doi.org/10.3390/cancers12113188)
10. Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al.: Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 385:1856-1867, 2021; DOI: [10.1056/NEJMoa2112435](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112435)
11. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-306-1>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Matthias Beckmann (Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik), PD Dr. Antonia Busse (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Prof. Dr. Tanja Fehm, Universitätsklinikum Düsseldorf, Frauenklinik, Düsseldorf), Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Prof. Dr. Jalid Sehoul (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.