

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.11.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (im Folgenden als Pembrolizumab + Chemotherapie bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) mit Programmed-Death-Ligand-1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 10$ ), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq 10$ ), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben <sup>b</sup>	Eine Anthrazyklin- und / oder <b>Taxan-haltige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen mit lokal rezidivierender, inoperabler Erkrankung, die isoliert vorliegt, d. h. ohne Nachweis von Fernmetastasen, zum einen eine Strahlentherapie als etwaige kurative Option nicht in Betracht kommt und zum anderen Maßnahmen mit dem Ziel eine Operabilität zu erreichen, z. B. neoadjuvante Therapie, falls eine solche angezeigt ist, ausgeschöpft worden sind c. der pU wählt Paclitaxel und nab-Paclitaxel aus CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anthrazyklin- und / oder Taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel festgelegt. Der pU benennt zwar die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, zieht aber neben Paclitaxel

auch nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie heran. Nab-Paclitaxel ist jedoch nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zugelassen. Die Zulassung von nab-Paclitaxel umfasst lediglich die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Erwachsenen, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt ist. Der G-BA weist darauf hin, dass nab-Paclitaxel nur dann als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, wenn im Dossier anhand von geeigneten klinischen Studien nachgewiesen wird, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel ist. Der pU bezieht sich hierzu auf Daten aus Studien, die bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung zum Wirkstoff Atezolizumab vorgelegt wurden. Darüber hinaus legt der pU keine neue Evidenz zur Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel mit einem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan vor. Wie in der Nutzenbewertung zu Atezolizumab im Detail erläutert, sind die vorgelegten Studien nicht ausreichend, um zu zeigen, dass nab-Paclitaxel im Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem Taxan ist, das im Anwendungsgebiet der Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in der Erstlinie zugelassen ist. Anders als bei der Nutzenbewertung von Atezolizumab, bei der als Komparator ausschließlich nab-Paclitaxel eingesetzt wurde, werden in der vorliegenden Situation in der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 355 sowohl Paclitaxel als auch nab-Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen zum Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind. Die hieraus resultierende Unsicherheit wird jedoch bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

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.

### **Studienpool und Studiendesign**

Für die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 355 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Chemotherapie war dabei jeweils eine Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Verwendung von Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin. Es wird nur eine Teilpopulation betrachtet, da Gemcitabin/Carboplatin nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist. Für den Interventionsarm liegen daher keine Daten für die Kombination von Pembrolizumab mit weiteren zugelassenen Chemotherapie-Kombinationspartnern vor.

In die Studie konnten erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC eingeschlossen werden, die zuvor noch keine Chemotherapie für dieses Krankheitsstadium erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten

mussten zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sein und eine adäquate Organfunktion aufweisen.

Patientinnen und Patienten sollten nur dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine Behandlung mit Anthrazyklinen bereits (neo)adjuvant erfolgt war, außer wenn eine Kontraindikation gegen Anthrazykline vorlag oder gemäß ärztlicher Einschätzung Anthrazykline als Behandlungsoption nicht geeignet waren. Patientinnen und Patienten mit de novo metastasiertem TNBC konnten eingeschlossen werden, wenn eine Kontraindikation vorlag oder gemäß ärztlicher Einschätzung Anthrazykline als Behandlungsoption nicht geeignet waren.

Vor Randomisierung war die Bestimmung der PD-L1 Expression des Tumorgewebes notwendig. Die Patientinnen und Patienten wurden jedoch unabhängig von der PD-L1-Expression in die Studie eingeschlossen.

In die Studie KEYNOTE 355 wurden insgesamt 847 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie (N = 566) oder Placebo + Chemotherapie (N = 281) zugeteilt.

Die Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel wurden sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus in der Dosierung von 90 bzw. 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) appliziert. Für eine Kombinationstherapie stimmen diese Dosierungen weitgehend mit Leitlinien-Empfehlungen überein. Unsicherheiten, die sich aufgrund der verwendeten Dosierungen von Paclitaxel und nab-Paclitaxel in der Monotherapie ergeben, sind weiter unten im Abschnitt zur relevanten Teilpopulation beschrieben.

Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 355 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

### ***Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 355***

Für die Nutzenbewertung legt der pU Daten und Analysen zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 355 vor. Diese Teilpopulation umfasst alle Patientinnen und Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS  $\geq 10$  aufweisen und die einer Chemotherapie mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vor Randomisierung zugewiesen wurden. Das Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert, ist jedoch mit verschiedenen Unsicherheiten verbunden. Diese Unsicherheiten, sowie deren Auswirkungen für die vorliegende Nutzenbewertung, werden im Folgenden näher beschrieben.

### *PD-L1 Status*

Für die Fragestellung sind entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab + Chemotherapie ausschließlich Patientinnen und Patienten relevant, die PD-L1-exprimierende Tumore mit einem CPS  $\geq 10$  aufweisen. Die Einschränkung der Population auf Patientinnen und Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumore mit einem CPS  $\geq 10$  aufweisen, ist demnach sachgerecht.

### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

#### Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel und Paclitaxel

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel festgelegt.

Der pU wählt Paclitaxel und nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie. Für nab-Paclitaxel weist der G-BA darauf hin, dass nab-Paclitaxel nur dann als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, wenn im Dossier anhand von geeigneten klinischen Studien nachgewiesen wird, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel ist. Der pU legt hierfür keine ausreichende Evidenz vor. Dennoch wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator akzeptiert. Dies ist darin begründet, dass – anders als bei der Nutzenbewertung von Atezolizumab – in der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 355 sowohl Paclitaxel als auch nab-Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt werden und sich in der vom pU vorgelegten Teilpopulation in den Subgruppen-Analysen zum Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) im Wesentlichen keine relevanten Effektmodifikationen zeigen, sodass in diesem Fall von einer Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel zu dem in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan Paclitaxel ausgegangen werden kann. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Die verbleibende Unsicherheit wird jedoch bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

#### Unsicherheiten hinsichtlich der Dosierung von Paclitaxel und nab-Paclitaxel in der Monotherapie

In der Fachinformation finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m<sup>2</sup> KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m<sup>2</sup> KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Das in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierungsschema von 90 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus findet sich nur als Dosierungsschema in einer Kombinationstherapie. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass der deutliche Effekt, der sich für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt, einzig auf eine Unterversorgung im Vergleichsarm zurückzuführen ist.

Das in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierungsschema von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF nab-Paclitaxel an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus erscheint für die Monotherapie ebenfalls niedrig angesetzt. In den Leitlinien wird vorwiegend auf eine Dosierung von nab-Paclitaxel von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus verwiesen.

Insgesamt werden die Daten zur Bewertung herangezogen, aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich einer Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und wie groß die Auswirkung dieser Unterversorgung wäre, lässt sich das Ausmaß beispielsweise eines Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.

#### Fehlende Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Anthrazyklin-Therapie unklar

Paclitaxel ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder für die eine solche Therapie nicht in Frage kommt. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Auf Basis der vorgelegten Charakteristika der relevanten Teilpopulation, kann diese Frage nicht beantwortet werden. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre. Die hieraus resultierende Unsicherheit wird bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

#### *Zusammenfassung*

Insgesamt wird die vom pU vorgelegte Teilpopulation (Patientinnen und Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumore mit einem CPS  $\geq 10$  aufweisen und die einer Chemotherapie mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vor Randomisierung zugewiesen wurden) zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel und Paclitaxel, der Unterversorgung im Vergleichsarm sowie einer fehlenden Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Anthrazyklinen ist die Aussagesicherheit jedoch eingeschränkt. Daher können zum einen unabhängig von Verzerrungsaspekten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden und zum anderen lässt sich das Ausmaß, beispielsweise eines Zusatznutzens, nicht quantifizieren.

#### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 355 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben ebenfalls als niedrig und für die Ergebnisse aller anderen patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

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

### ***Morbidität***

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)*

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

#### *Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall (EORTC QLQ-BR23)*

Für die Skalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall (EORTC QLQ-BR23) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### *Diarrhö (EORTC QLQ-C30)*

Für die Skala Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil vom Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23)*

Für die Skala Symptome im Brustbereich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

#### *Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30); Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23)*

Für die Skalen Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### *Sexueller Genuss (EORTC QLQ-BR23)*

Für die Skala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Daten vor. Da Patientinnen, die zu Beginn der Studie nicht sexuell aktiv waren zensiert wurden, stellt das Vorgehen des pU nicht sicher, dass die Belastung von Patientinnen, die im Verlauf der Behandlung sexuell aktiv werden, erfasst wird. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

#### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab +

Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Spezifische UEs*

#### immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

#### Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs)

Für die Endpunkte Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **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 + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts und einem nicht quantifizierbaren Ausmaß.

Der Vorteil für Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen negative Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die Endpunkte Diarrhö und Dysgeusie. Diese negativen Effekte stellen den positiven Effekt jedoch nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 10$ ), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie.



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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq 10$ ), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben <sup>b</sup>	Eine Anthrazyklin- und / oder <b>Taxan-hältige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen mit lokal rezidivierender, inoperabler Erkrankung, die isoliert vorliegt, d. h. ohne Nachweis von Fernmetastasen, zum einen eine Strahlentherapie als etwaige kurative Option nicht in Betracht kommt und zum anderen Maßnahmen mit dem Ziel eine Operabilität zu erreichen, z. B. neoadjuvante Therapie, falls eine solche angezeigt ist, ausgeschöpft worden sind.</p> <p>c. der pU wählt Paclitaxel und nab-Paclitaxel aus</p> <p>d. In die Studie KEYNOTE 355 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 <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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