



IQWiG-Berichte – Nr. 1289

Pembrolizumab (Mammakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-145
Version: 1.0
Stand: 11.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.11.2021

Interne Auftragsnummer

A21-145

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Lars Beckmann
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Sabine Ostlender
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Pembrolizumab, Triple-negativer Brustkrebs, Nutzenbewertung, NCT02819518

Keywords

Pembrolizumab, Triple Negative Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02819518

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	13
2.3.1 Eingeschlossene Studien	13
2.3.2 Studiencharakteristika	14
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	31
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	31
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	34
2.4.3 Ergebnisse	36
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	42
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	43
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	47
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	50
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	50
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	50
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	55
3.2.1 Behandlungsdauer	56
3.2.2 Verbrauch	57

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	59
3.2.6	Versorgungsanteile.....	60
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	61
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	61
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	62
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
5	Literatur	69
Anhang A	Suchstrategien.....	75
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven	76
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	91
Anhang D	Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	96

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie	3
Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie	12
Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	14
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie.....	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	24
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	25
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	28
Tabelle 11: Angaben zu onkologischen systemischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	30
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	31
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	33
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie.....	35
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	37
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	44
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 18: Pembrolizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	49
Tabelle 19: Pembrolizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	61
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	62

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	63
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	92
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	94
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	95
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	51
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 355	76
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erschöpfung (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355.....	76
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355	77
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355	77
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355	78
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355	78
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355.....	79
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355.....	79
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355	80
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355.....	80
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355	81
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355	81
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355.....	82
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355.....	82
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355	83
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355.....	83
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355	84
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355	84

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355.....	85
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355.....	85
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355.....	86
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Sexueller Genuss (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355.....	86
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355.....	87
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs aus der Studie KEYNOTE 355.....	87
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE 355.....	88
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte SUEs aus der Studie KEYNOTE 355.....	88
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE 355.....	89
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) aus der Studie KEYNOTE 355.....	89
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dysgeusie (PT, UEs) aus der Studie KEYNOTE 355.....	90
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) aus der Studie KEYNOTE 355.....	90

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-L1	Programmed-Death-Ligand-1
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNBC	triple-negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom)
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control

Abkürzung	Bedeutung
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.11.2021 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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.

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.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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] ≥ 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 ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben ^b	Eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c
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 fett 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/m² 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 ≥ 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 ≥ 10 aufweisen. Die Einschränkung der Population auf Patientinnen und Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumore mit einem CPS ≥ 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/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Das in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierungsschema von 90 mg/m² 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/m² 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/m² 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ^a	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] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben ^b	Eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-hältige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
<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 fett 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 ≥ 2 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.

2.2 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] ≥ 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben ^b	Eine Anthrazyklin- und / oder Taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c
<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 fett 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>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

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 [3]. 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 [4]. Der pU bezieht sich hierzu auf Daten aus Studien, die bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung

zum Wirkstoff Atezolizumab vorgelegt wurden [5]. 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 [5]. 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 (siehe Abschnitt 2.3.2).

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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 23.09.2021)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 21.09.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 23.09.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 21.09.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 24.11.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
KEYNOTE 355	ja	ja	nein	ja [6]	ja [7,8]	ja [9]

a. Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/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 wird die Studie KEYNOTE 355 herangezogen. Dabei wird eine Teilpopulation betrachtet, da in der Studie auch die Gabe von über die zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehenden Therapien möglich war (siehe Abschnitt 2.3.2). Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein. Bedingt durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden somit nur die Wirkstoffe Paclitaxel und nab-Paclitaxel als Chemotherapie im Kontroll- als auch im Interventionsarm betrachtet. Für den Interventionsarm liegen daher keine Daten für die Kombination von Pembrolizumab mit weiteren zugelassenen Chemotherapie-Kombinationspartnern vor.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
KEYNOTE 355	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem Mammakarzinom ▪ triple-negativ (Hormonrezeptor-negativ und HER2-negativ) ▪ keine vorherige Chemotherapie^c ▪ ECOG-PS ≤ 1 	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a (N = 566) Placebo + Chemotherapie ^a (N = 281) davon relevante Teilpopulation ^d : Pembrolizumab + Chemotherapie ^e (n = 96) Placebo + Chemotherapie ^e (n = 47)	Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zur bestätigten Krankheitsprogression (RECIST Version 1.1), inakzeptabler Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen die den Abbruch der Studienmedikation erforderlich machen, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten, Tod oder Ende der Studie ▪ Pembrolizumab / Placebo: maximal 24 Monate^f Beobachtung ^g : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Ende der Studie	251 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Irland, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 08/2016–laufend	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UES

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/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. Entweder wurden Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem Mammakarzinom vorher nicht mit Chemotherapie behandelt bzw. eine kurative Behandlung war nicht möglich oder bei Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom wurde das Mammakarzinom vorher nicht mit Chemotherapie behandelt (eine Behandlung in kurativer Absicht war bei Vorgeschichte von lokal rezidivierendem Mammakarzinom erlaubt).</p> <p>d. Die Teilpopulation umfasst Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) und Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung.</p> <p>e. Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die ein bestätigtes komplettes Ansprechen gemäß RECIST 1.1 nach mindestens 8 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht haben und mindestens 2 weitere Behandlungszyklen mit Pembrolizumab nach komplettem Ansprechen erhalten haben, durften die Behandlung unterbrechen. Im Falle einer späteren bestätigten Krankheitsprogression konnte die Behandlung für bis zu 17 weitere Zyklen fortgesetzt werden („second course phase“). Darüber hinaus durften Patientinnen und Patienten mit einer stabilen Erkrankung, einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach 24 Monaten Behandlung mit Pembrolizumab im Falle einer späteren bestätigten Krankheitsprogression ebenfalls die Behandlung mit bis zu 17 weiteren Zyklen Pembrolizumab aufnehmen, wenn sie bis dahin keine andere Folgetherapie erhalten haben. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts befanden sich in der relevanten Teilpopulation 2 Patientinnen im Interventionsarm in der 2. Behandlungsphase.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. Interimsanalysen</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter 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^a vs. Placebo + Chemotherapie^a

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 355	Pembrolizumab 200 mg, i. v. als 30-minütige Infusion, alle 21 Tage + an Tag 1, 8 und 15, alle 28 Tage: ▪ Paclitaxel ^b 90 mg/m ² i. v. oder ▪ nab-Paclitaxel ^b 100 mg/m ² i. v.	Placebo, i. v. als 30-minütige Infusion, alle 21 Tage + an Tag 1, 8 und 15, alle 28 Tage: ▪ Paclitaxel ^b 90 mg/m ² i. v. oder ▪ nab-Paclitaxel ^b 100 mg/m ² i. v.
<p>Dosisanpassung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab / Placebo: keine Dosisanpassung erlaubt; Therapieunterbrechungen^c / -abbruch aufgrund von Toxizität waren möglich ▪ Paclitaxel / nab-Paclitaxel: maximal 2 Dosisreduktionen^d um 20 % der aktuellen Dosis und Therapieunterbrechungen^c / -abbruch bei Toxizität erlaubt ▪ Bei Abbruch von Pembrolizumab / Placebo konnte die Chemotherapie bzw. bei Abbruch der Chemotherapie konnte Pembrolizumab / Placebo weiter verabreicht werden. 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung in kurativer Absicht des Mammakarzinoms im Stadium I-III^e ▪ Systemische (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen, es sei denn Anthrazykline waren kontraindiziert oder nicht die beste Option gemäß Prüferin / Prüfungsarzt <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-Wirkstoffe und Wirkstoffe, die gegen einen anderen ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor (wie CTLA-4, OX-40, CD137) gerichtet sind ▪ ≤ 7 Tage vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ systemische Steroide oder Immunsuppressiva ▫ alle Medikamente, die gemäß der Fachinformation in Kombination mit Paclitaxel / nab-Paclitaxel verboten sind <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide und entsprechende Standardtherapie bei immunvermittelten mit Pembrolizumab assoziierten UEs ▪ symptomatische Therapie^f bei mit Pembrolizumab assoziierten Infusionsreaktionen ▪ symptomatische Strahlentherapie von Einzelläsionen oder am Gehirn <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapien ▪ Wirkstoffe, die auch in der Vorbehandlung nicht erlaubt waren 		
<p>a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b. Die Gabe von Paclitaxel / nab-Paclitaxel erfolgte nach der Gabe von Pembrolizumab / Placebo und wenn zutreffend nach einer Prämedikation für die Chemotherapie gemäß den lokalen Leitlinien. c. Therapieunterbrechung wegen UEs waren bei Pembrolizumab / Placebo für maximal 12 Wochen, bei Paclitaxel / nab-Paclitaxel für maximal 4 Wochen erlaubt. d. anschließende Dosis-Reeskalation nicht erlaubt e. Es müssen ≥ 6 Monate zwischen der kurativen Behandlung und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression liegen (adjuvante Strahlentherapie gilt nicht als kurative Behandlung für diese Zeitberechnung). Wenn Taxane, Gemcitabin oder Platinwirkstoffe (neo)adjuvant gegeben wurden, kann die selbe Wirkstoffklasse erneut gegeben werden, wenn ≥ 12 Monate zwischen der kurativen Behandlung und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression liegen. f. z. B. Antihistaminika, NSAIDs, Acetaminophen, Narkotika</p> <p>CD137: cluster of differentiation 137; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; i. v. intravenös; NSAIDs: nicht steroidale Antiphlogistika; OX-40: entspricht cluster of differentiation 134; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Die Studie KEYNOTE 355 ist 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.

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. Tatsächlich wurden jedoch sehr wenige Patientinnen und Patienten mit inoperablen Lokalrezidiv in die Studie KEYNOTE 355 eingeschlossen (3,5% der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; zur relevanten Teilpopulation siehe Abschnitt weiter unten). 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 mit aktiven Metastasen des Zentralnervensystems oder karzinomatöser Meningitis waren von der Studie ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Im Falle einer vorherigen Behandlung des Mammakarzinoms (Stadium I-III) in kurativer Absicht mussten mindestens 6 Monate zwischen dem Abschluss dieser Behandlung und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression liegen.

Wenn Taxane, Gemcitabin oder Platinwirkstoffe (neo)adjuvant gegeben wurden, konnte dieselbe Wirkstoffklasse in der KEYNOTE 355 Studie erneut verabreicht werden, wenn mindestens 12 Monate zwischen dem Abschluss der Behandlung in kurativer Absicht und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression lagen. 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 Anthrazykline kontraindiziert waren oder gemäß ärztlicher Einschätzung Anthrazykline als Behandlungsoption nicht geeignet waren.

Vor Randomisierung war die Bestimmung der PD-L1 Expression des Tumorgewebes notwendig. Dieser Test musste in einem Zentrallabor durchgeführt werden und das Tumorgewebe sollte von einer neuen oder kurz vor Studieneinschluss genommenen Biopsie stammen. Die Patientinnen und Patienten wurden jedoch unabhängig von der PD-L1-Expression in die Studie eingeschlossen. Die Bestimmung der PD-L1-Expression erfolgte unter Verwendung des PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit.

In die Studie KEYNOTE 355 wurden insgesamt 847 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Vor der Randomisierung wurde durch die Ärztin bzw. den Arzt anhand vom pU nicht näher beschriebenen Kriterien festgelegt, welche der genannten Chemotherapien (nab-

Paclitaxel, Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient erhalten sollte. Die Patientinnen und Patienten wurden daraufhin im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie (N = 566) oder Placebo + Chemotherapie (N = 281) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Chemotherapie (Taxane vs. Gemcitabin/Carboplatin), Tumor PD-L1-Status (CPS \geq 1 vs. CPS < 1) und Vortherapie mit derselben Chemotherapie-Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [10]. Eine Dosisanpassung war entsprechend nicht erlaubt, Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität waren möglich und entsprachen weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [10]. Abweichend von den Vorgaben der Fachinformation war die Behandlung mit Pembrolizumab auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) begrenzt. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden [10]. In der Studie KEYNOTE 355 erreichten in der relevanten Teilpopulation (siehe weiter unten folgenden Abschnitt zur relevanten Teilpopulation) im Interventionsarm 10 (10,5 %) Patientinnen und Patienten die 35 Behandlungszyklen. Es liegen keine Angaben dazu vor, wann diese Patientinnen und Patienten eine Krankheitsprogression zeigten. Daher ist unklar, wie lange die Weiterbehandlung gemäß Fachinformation gegebenenfalls hätte andauern sollen. Insgesamt erfolgte somit die Behandlung mit Pembrolizumab für einen geringen Anteil der Studienpopulation nicht entsprechend der Zulassung.

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/m² Körperoberfläche (KOF) appliziert. Für eine Kombinationstherapie stimmen diese Dosierungen weitgehend mit Leitlinien-Empfehlungen überein [11-13]. 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. Die Verabreichung der in der Fachinformation von Paclitaxel aufgeführten notwendigen Prä-Medikationen wurde in der Studie KEYNOTE 355 adäquat umgesetzt. Auf die Anwendung der Wirkstoffe Gemcitabin/Carboplatin wird nicht weiter eingegangen, da diese aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant sind.

Des Weiteren erfolgte die Behandlung der Studienpopulation bis zur Krankheitsprogression (festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1), bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder interkurrenter Erkrankungen, die den Abbruch der Studienmedikation erforderlich machen, oder bis zum Therapieabbruch nach ärztlicher Entscheidung oder Entscheidung der Patientinnen und Patienten. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

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 ≥ 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 ≥ 10 aufweisen. In der Studie KEYNOTE 355 wurden jedoch Patientinnen und Patienten unabhängig von der PD-L1 Expression eingeschlossen. Die Einschränkung der Population auf Patientinnen und Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumore mit einem CPS ≥ 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.

In der Studie KEYNOTE 355 konnte die Ärztin bzw. der Arzt vor Randomisierung für jede Patientin bzw. jeden Patienten zwischen folgenden Chemotherapieoptionen wählen: Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin. Gemcitabin/Carboplatin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und ist keine Therapieoption der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Ausschluss von mit Gemcitabin/Carboplatin behandelten Patientinnen und Patienten aus der relevanten Teilpopulation ist somit sachgerecht.

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 [4]. Um die Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel und Paclitaxel zu zeigen, bezieht sich der pU auf verschiedene Studien [14-18], die bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung zum Wirkstoff Atezolizumab vorgelegt wurden. Diese wurden in der Nutzenbewertung zu Atezolizumab jedoch nicht als ausreichend eingestuft, um die Vergleichbarkeit zu zeigen [5] (siehe Abschnitt 2.2). Dennoch wird das Vorgehen des pU, die Teilpopulation der mit Paclitaxel

und nab-Paclitaxel behandelten Patientinnen und Patienten zur Bewertung heranzuziehen, in der vorliegenden Situation akzeptiert. 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. Der pU bildet aus der Studie KEYNOTE 355 eine Teilpopulation, in der sowohl Paclitaxel als auch nab-Paclitaxel als Komparator eingesetzt wird.

Anhand von Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) in dieser Teilpopulation wurde geprüft, ob die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf den Vergleich mit Paclitaxel anwendbar sind. Dabei zeigen sich bei patientenrelevanten Endpunkten im Wesentlichen keine relevanten Effektmodifikationen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich zwar unterschiedliche Effekte in den beiden Subgruppen (p-Wert des Interaktionstests: $p = 0,18$). In der Subgruppe der mit nab-Paclitaxel behandelten Patientinnen zeigt sich aber ein geringerer Effekt als in der Subgruppe der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen (HR 95 %-KI: nab-Paclitaxel: 0,63 [0,39; 1,03] vs. Paclitaxel 0,34 [0,16; 0,72]). Ansonsten zeigt sich nur für 2 Skalen des EORTC eine statistisch signifikante Effektmodifikation (für die Skala „Schlaflosigkeit“ sowie für die Skala „sexuelle Aktivität“). Diese Effektmodifikationen werden als nicht ausreichend angesehen, um die Anwendbarkeit der Ergebnisse von Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel auf den Vergleich mit dem in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan Paclitaxel grundsätzlich infrage zu stellen. 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

Wie oben beschrieben, wurde Paclitaxel in der Studie KEYNOTE 355 in einer Dosierung von 90 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus eingesetzt. In der Fachinformation finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie [19]. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor [11-13,20-22]. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Das in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierungsschema von 90 mg/m² KOF an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus findet sich nur als Dosierungsschema in einer Kombinationstherapie [11-13]. 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. Es ist jedoch fraglich inwieweit die eingesetzte Dosierung von Paclitaxel die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet.

Der pU führt dazu an, dass keine Unterversorgung vorläge, da ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen einer Durchschnittsgabe von 446,6 mg Paclitaxel pro Monat entspreche und bei dem in der Studie KEYNOTE 355 verwendeten Dosierungsschema durchschnittlich 514,8 mg Paclitaxel pro Monat verabreicht werden. Der pU legt jedoch keine Daten vor, anhand derer zu prüfen wäre, ob auch der therapeutische Nutzen die durchschnittliche Dosis von Paclitaxel pro Monat in den verschiedenen Dosierungsschemata vergleichbar ist.

Nab-Paclitaxel ist für das vorliegende Anwendungsgebiet, wie bereits erläutert, nicht zugelassen. Das in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierungsschema von 100 mg/m² 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/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus verwiesen [11,12]. Daher ist fraglich inwieweit die eingesetzte Dosierung von nab-Paclitaxel die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. In den Tragenden Gründen zum Nutzenbewertungsverfahren von Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, bei dem in der vorgelegten Studie IMpassion 130 nab-Paclitaxel im Vergleichsarm in der gleichen Dosierung eingesetzt wurde, wurden die Unsicherheiten hinsichtlich der Dosierung von nab-Paclitaxel ebenfalls beschrieben. Allerdings wurde diese mit dem Hinweis, dass in Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche auch eine reduzierte Dosis akzeptabel sein könne, akzeptiert [23]. Die eingesetzte Dosis von nab-Paclitaxel wird in der vorliegenden Situation daher ebenfalls mit Unsicherheiten akzeptiert.

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

In der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 355 wurde im Kontrollarm Paclitaxel oder nab-Paclitaxel als Chemotherapie eingesetzt.

Paclitaxel ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder für die eine solche Therapie nicht in Frage kommt [24]. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. 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. Zumal gemäß Leitlinien

Anthrazykline auch erneut bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 12 Monaten krankheitsfreiem Intervall nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Chemotherapie eingesetzt werden können [20,22]. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre. Eine Kombinationstherapie ist gemäß Leitlinien bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten indiziert [11,12,20,22]. 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 ≥ 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.

Datenschnitte

Die Studie KEYNOTE 355 ist noch laufend. Bisher wurden 4 Datenschnitte durchgeführt:

- 18.10.2018: präspezifizierte Interimsanalyse 1 für das Gesamtüberleben und PFS, sowie finale Analyse für die Objektive Ansprechrate, geplant nach vollendeter Rekrutierung und ca. 9 Monate nach Randomisierung der ersten 640 Patientinnen und Patienten
- 11.12.2019: präspezifizierte Interimsanalyse 2 geplant nach ca. 185 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) bzw. finale PFS-Analyse
- 15.06.2020: präspezifizierte Interimsanalyse 3 geplant nach ca. 210 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)
- 15.06.2021: präspezifizierte finale Analyse geplant nach ca. 240 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Ergebnisse der präspezifizierten finalen Analyse der Studie KEYNOTE 355 (Datenschnitt vom 15.06.2021) herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KEYNOTE 355	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs ^b	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
SUEs	bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, jedoch mindestens 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. bis zu 90 Tage für schwerwiegende UEs [SUEs]) erhoben wurden. 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 und Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N ^b = 96	Placebo + Chemotherapie ^a N ^b = 47
KEYNOTE 355		
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (12)	56 (12)
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	100 / 0
Abstammung, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	2 (2,1)	0 (0)
Asiaten	14 (14,6)	11 (23,4)
schwarz oder Afroamerikaner	5 (5,2)	4 (8,5)
weiß	70 (72,9)	30 (63,8)
mehrere	2 (2,1)	1 (2,1)
fehlend	3 (3,1)	1 (2,1)
Krankheitsstatus, n (%)		
metastasiert, de novo	36 (37,5)	23 (48,9)
metastasiert, Rezidiv	57 (59,4)	21 (44,7)
lokal rezidiert, inoperabel	2 (2,1)	3 (6,4)
fehlend	1 (1,0)	0 (0)
Krankheitsfreies Intervall, n (%)		
metastasiert, de novo	36 (37,5)	23 (48,9)
< 12 Monaten	7 (7,3)	5 (10,6)
≥ 12 Monaten	52 (54,2)	19 (40,4)
Anzahl Metastasen, n (%)		
0	2 (2,1)	3 (6,4)
1	21 (21,9)	9 (19,1)
2	33 (34,4)	17 (36,2)
≥ 3	39 (40,6)	18 (38,3)
fehlend	1 (1,0)	0 (0)
Lokalisation der Metastasen ^c , n (%)		
gesamt, Patientinnen und Patienten mit metastasierender Erkrankung	93 (96,9)	44 (93,6)
Knochen	20 (20,8)	11 (23,4)
Gehirn	2 (2,1)	3 (6,4)
Brust	6 (6,3)	3 (6,4)
Brustwand	28 (29,2)	4 (8,5)
Leber	30 (31,3)	15 (31,9)
Lunge	52 (54,2)	26 (55,3)
Lymphknoten	73 (76,0)	36 (76,6)
andere Metastasen	18 (18,8)	6 (12,8)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N ^b = 96	Placebo + Chemotherapie ^a N ^b = 47
ECOG-PS, n (%)		
0	61 (63,5)	29 (61,7)
1	35 (36,5)	18 (38,3)
Chemotherapie (IVRS) ^d , n (%)		
Nab-Paclitaxel	63 (65,6)	36 (76,6)
Paclitaxel	33 (34,4)	11 (23,4)
vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie, n (%)		
ja	47 (49,0)	21 (44,7)
Taxane	38 (39,6)	15 (31,9)
Platinhaltig	7 (7,3)	4 (8,5)
Anthrazykline	44 (45,8)	19 (40,4)
andere	44 (45,8)	19 (40,4)
nein	49 (51,0)	26 (55,3)
Therapieabbruch, n (%) ^e	83 (87,4)	43 (91,5)
Studienabbruch, n (%) ^f	66 (68,8)	39 (83,0)
a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c. Brust, Brustwand und Lymphknoten umfassen auch lokal rezidivierende Läsionen d. Die im Studienverlauf tatsächlich erhaltene Chemotherapie weicht für 2 Patientinnen im Interventionsarm von der vor Randomisierung zugeordneten Chemotherapie ab. Im Interventionsarm tatsächlich erhalten n (%): nab-Paclitaxel: 61 (63,5); Paclitaxel 33 (34,4); Gemcitabin/Carboplatin: 1 (1,0); Fehlende Angabe: 1 (1,0) e. häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (53 [55,8 %] vs. 36 [76,6 %]) und UEs (10 [10,5 %] vs. 2 [4,3 %]) f. häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (59 [61,5 %] vs. 38 [80,9 %]) und die Rücknahme der Einverständniserklärung (7 [7,3 %] vs. 1 [2,1 %]) ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IVRS: Interaktives Voice Response System; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Charakteristika der relevanten Teilpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 355 besteht ausschließlich aus Frauen. Die Patientinnen waren im Mittel etwa 55 Jahre alt, ca. 70 % waren weißer Abstammung und etwa 96 % wiesen eine metastasierte Erkrankung auf. Ca. 63% der Patientinnen hatten einen ECOG-PS von 0.

Im Interventionsarm hatten 49 % der Patientinnen eine vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie erhalten, im Kontrollarm 45 %. Von den benannten Wirkstoffen wurden dabei Anthrazykline in beiden Behandlungsarmen bei 46 % bzw. 40 % der Patientinnen am

häufigsten verwendet, gefolgt von Taxanen bei 40 % bzw. 32 % der Patientinnen. In der relevanten Teilpopulation erhielten im Interventionsarm 66 % und im Kontrollarm 77 % der Patientinnen nab-Paclitaxel als Chemotherapie. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in beiden Behandlungsarmen eine Krankheitsprogression (Interventionsarm: 56 %; Kontrollarm: 77 %), gefolgt von Nebenwirkungen (Interventionsarm: 11 %; Kontrollarm: 4 %), wobei sich die Häufigkeiten zwischen den Armen unterscheiden.

Angaben zum Studienverlauf

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 96	Placebo + Chemotherapie ^a N = 47
KEYNOTE 355		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	9,4 [k. A.]	4,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	28,4 [k. A.]	16,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	9,7 [k. A.]	5,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	9,7 [k. A.]	5,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (UEs / schwere UEs ^c)		
Median [Min; Max]	10,4 [k. A.]	5,3 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (SUEs)		
Median [Min; Max]	12,0 [k. A.]	6,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<p>a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b. Es ist liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde. c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die mediane Behandlungsdauer war im Interventionsarm mit 9,4 Monaten im Vergleich zum Kontrollarm mit 4,4 Monaten mehr als doppelt so lang. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist mit 28,4 Monaten im Interventionsarm ebenfalls deutlich länger als im Kontrollarm mit 16,1 Monaten, wobei unklar ist, wie diese berechnet wurde. Die deutlichen Unterschiede in der medianen Beobachtungsdauer zeigen sich auch bei den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (jeweils 9,7 Monate vs.

5,9 Monate), sowie den Endpunkten zu Nebenwirkungen (10,4 Monate vs. 5,3 Monate für UEs / schwere UEs bzw. 12,0 Monate vs. 6,9 Monate für SUEs).

Angaben zu Folgetherapien

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

Tabelle 11: Angaben zu onkologischen systemischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a

Studie Wirkstoffklasse ^{b, c} Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a N = 96	Placebo + Chemotherapie ^a N = 47
KEYNOTE 355		
gesamt	46 (47,9)	27 (57,4)
antineoplastische Therapien	46 (47,9)	27 (57,4)
Capecitabin	17 (17,7)	8 (17,0)
Cyclophosphamid	6 (6,3)	9 (19,1)
Carboplatin	9 (9,4)	5 (10,6)
Gemcitabin	8 (8,3)	5 (10,6)
Doxorubicin	5 (5,2)	5 (10,6)
Cisplatin	4 (4,2)	3 (6,4)
Paclitaxel	3 (3,1)	3 (6,4)
Vinorelbin	3 (3,1)	3 (6,4)
Eribulinmesylat	5 (5,2)	1 (2,1)
Bevacizumab	2 (2,1)	2 (4,3)
Docetaxel	2 (2,1)	2 (4,3)
Fluorouracil	0 (0,0)	3 (6,4)
Pembrolizumab	2 (2,1)	1 (2,1)
Doxorubicin Hydrochlorid	1 (1,0)	1 (2,1)
Epirubicin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (2,1)
Olaparib	2 (2,1)	0 (0,0)
Palbociclib	0 (0,0)	1 (2,1)
Glembatumumab	1 (1,0)	0 (0,0)
Ixabepilon	1 (1,0)	0 (0,0)
Leramilimab	1 (1,0)	0 (0,0)
Spartalizumab	1 (1,0)	0 (0,0)
endokrine Therapie	0 (0,0)	1 (2,1)
Bicalutamid	0 (0,0)	1 (2,1)
a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b. Jede Patientin wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet. c. Einschließlich der Patientinnen, die in den Pembrolizumab-Arm randomisiert wurden und die eine Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt haben (second course phase). n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Eine Folgetherapie war in beiden Studienarmen nach Krankheitsprogression ohne Einschränkung erlaubt. Insgesamt erhielten 47,9 % der Patientinnen im Interventionsarm und 57,4 % der Patientinnen im Kontrollarm eine systemische antineoplastische Folgetherapie. Die eingesetzten Wirkstoffe in der Folgetherapie sind zwischen den Behandlungsarmen

vergleichbar. Am häufigsten erhielten die Patientinnen eine Folgetherapie mit Capecitabin (17,7 % vs. 17,0 %) und mit Cyclophosphamid (6,3 % vs. 19,1 %).

Insgesamt stehen die in der Studie CA209-577 eingesetzten Folgetherapien im Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinien [20,22].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 355	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 355 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 355 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 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) und dem EORTC – Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23 (EORTC QLQ-BR23)
- Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs und schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) 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^a vs. Placebo + Chemotherapie^a

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UE ^s ^{b, c}	Diarrhoe (PT, UEs)	Dysgeusie (PT, UEs)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)
KEYNOTE 355	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“). d. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Anmerkungen zu Analysen der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BR23 Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor (jeweilige Skalenspannweite 0–100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [25,26] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer

15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe [27]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA [28]).

- Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des EQ-5D: Der pU legt in seinem Dossier für den Gesundheitszustand Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte vor (Skalenspannenweite 0–100). Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [25,26] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum Gesundheitszustand sind in Anhang D ergänzend dargestellt.

Anmerkungen zu Endpunkten zu den Nebenwirkungen

- Abbruch wegen UEs: Der pU gibt nicht an, ob es sich um den Abbruch mindestens eines oder aller Wirkstoffe(s) handelt. Gemäß der Angabe im Studienprotokoll konnte sowohl die Chemotherapie bei Abbruch von Pembrolizumab bzw. Placebo, als auch umgekehrt Pembrolizumab bzw. Placebo bei Abbruch der Chemotherapie weitergeführt werden. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Operationalisierung Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch der Therapie führt, relevant ist. Angaben zu Abbrüchen getrennt nach Wirkstoffen liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs sind für die vorliegende Nutzenbewertung somit nicht verwertbar.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUE ^s ^c	Immunvermittelte schwere UE ^s ^{b, c}	Diarrhoe (PT, UEs)	Dysgeusie (PT, UEs)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)
KEYNOTE 355	N	N	H ^d	– ^e	H ^d	H ^f	H ^f	– ^e	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f
a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“). d. im Studienverlauf stark abnehmende und stark differenzielle Rückläufe e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitte 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala													

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte zur Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet. Bei den Patientinnen, die in die Auswertung eingingen, lag in beiden Therapiearmen ein stark sinkender und zwischen den Therapiearmen ein stark differenzieller Rücklauf der jeweiligen Fragebögen vor.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs sowie immunvermittelte SUEs / schwere UEs, Diarrhö (UEs), Dyspnoe (UEs) und Erkrankungen des

Gastrointestinaltrakts (SUEs) wird als hoch bewertet. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor (siehe auch Tabelle 8).

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel und Paclitaxel, der Unterversorgung im Vergleichsarm sowie einer fehlenden Eignung der Patientinnen für eine Therapie mit Anthrazyklinen, wird die Aussagesicherheit der Studie KEYNOTE 355 als eingeschränkt angesehen. Daher können unabhängig von einem teils niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial auf Basis der verfügbaren Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Die anzunehmende Unterdosierung im Vergleichsarm und die Unsicherheit, wie sich diese auswirkt, führt zudem dazu, dass das Ausmaß, beispielsweise eines Zusatznutzens nicht quantifiziert werden kann.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Chemotherapie mit Placebo + Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbaren oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs in Anhang C dargestellt. Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EQ-5D VAS mit den Responsekriterien ≥ 7 und ≥ 10 Punkte sind ergänzend in Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 355					
Mortalität					
Gesamtüberleben	96	29,7 [22,8; 38,3] 61 (63,5)	47	16,1 [10,5; 20,8] 39 (83,0)	0,56 [0,37; 0,84]; 0,005
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur Verschlechterung ^c					
Erschöpfung	94	1,4 [1,0; 2,6] 75 (79,8)	45	2,1 [1,4; 4,9] 31 (68,9)	1,14 [0,75; 1,73]; 0,552
Übelkeit und Erbrechen	94	3,5 [1,5; 7,6] 56 (59,6)	45	5,3 [1,4; 11,8] 22 (48,9)	1,12 [0,68; 1,84]; 0,658
Schmerzen	94	3,9 [3,0; 7,6] 57 (60,6)	45	3,5 [1,4; 3,9] 32 (71,1)	0,72 [0,46; 1,11]; 0,136
Dyspnoe	94	7,4 [5,5; 18,7] 44 (46,8)	45	17,7 [9,0; n. b.] 12 (26,7)	1,57 [0,83; 2,98]; 0,169
Schlaflosigkeit	94	8,3 [3,7; 22,1] 44 (46,8)	45	18,4 [5,6; n. b.] 14 (31,1)	1,49 [0,81; 2,72]; 0,199
Appetitverlust	94	5,2 [3,5; 9,7] 56 (59,6)	45	3,9 [3,0; 11,8] 24 (53,3)	1,02 [0,63; 1,65]; 0,935
Verstopfung	94	8,0 [4,9; 11,9] 48 (51,1)	45	7,7 [4,9; n. b.] 16 (35,6)	1,33 [0,75; 2,36]; 0,325
Diarrhö	94	4,0 [3,5; 8,3] 55 (58,5)	45	18,4 [5,6; n. b.] 14 (31,1)	1,98 [1,10; 3,58]; 0,023
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23), Zeit bis zur Verschlechterung ^c					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	94	1,4 [0,8; 1,4] 75 (79,8)	45	1,4 [0,8; 2,1] 34 (75,6)	1,07 [0,71; 1,61]; 0,753
Symptome im Brustbereich	94	n. e. [12,6; n. b.] 26 (27,7)	45	7,7 [3,5; n. b.] 18 (40,0)	0,49 [0,27; 0,91]; 0,023
Symptome im Armbereich	94	7,6 [5,5; 12,0] 50 (53,2)	45	3,9 [1,5; 7,7] 26 (57,8)	0,83 [0,51; 1,33]; 0,432
Belastung durch Haarausfall	94	0,8 [0,8; 1,4] 70 (74,5)	45	0,8 [0,7; 2,1] 34 (75,6)	1,05 [0,69; 1,58]; 0,826
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^d				

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur Verschlechterung ^e					
globaler Gesundheitsstatus	94	5,8 [3,6; 9,9] 55 (58,5)	45	5,6 [3,5; 14,5] 22 (48,9)	0,99 [0,60; 1,63]; 0,969
körperliche Funktion	94	6,4 [3,8; 7,7] 63 (67,0)	45	5,6 [3,4; 14,5] 23 (51,1)	1,12 [0,69; 1,82]; 0,651
Rollenfunktion	94	3,4 [1,4; 5,6] 62 (66,0)	45	4,9 [1,4; 9,7] 26 (57,8)	1,21 [0,76; 1,92]; 0,418
emotionale Funktion	94	9,7 [5,8; 12,0] 47 (50,0)	45	9,7 [4,5; n. b.] 19 (42,2)	1,20 [0,70; 2,06]; 0,505
kognitive Funktion	94	3,5 [2,6; 5,5] 66 (70,2)	45	3,9 [1,4; 7,6] 27 (60,0)	1,11 [0,71; 1,74]; 0,646
soziale Funktion	94	3,5 [1,6; 3,8] 65 (69,1)	45	3,5 [1,4; 11,8] 27 (60,0)	1,03 [0,65; 1,61]; 0,906
EORTC QLQ-BR23, Zeit bis zur Verschlechterung ^e					
Körperbild	94	5,6 [3,5; 8,9] 50 (53,2)	45	3,5 [1,4; 5,6] 27 (60,0)	0,71 [0,44; 1,14]; 0,160
sexuelle Aktivität	94	n. e. [5,6; n. b.] 34 (36,2)	45	22,7 [3,6; n. b.] 17 (37,8)	0,80 [0,44; 1,44]; 0,460
sexueller Genuss		keine verwertbaren Daten vorhanden ^f			
Zukunftsperspektive	94	11,3 [6,3; n. b.] 38 (40,4)	45	25,3 [4,9; n. b.] 17 (37,8)	1,07 [0,60; 1,91]; 0,815
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^g	95	0,3 [0,1; 0,3] ^h 93 (97,9)	47	0,3 [0,1; 0,4] ^h 45 (95,7)	-
SUEs ^g	95	29,5 [20,5; n. b.] ^h 28 (29,5)	47	n. e. [19,3; n. b.] ^h 7 (14,9)	1,86 [0,81; 4,26]; 0,144
schwere UEs ^{g,i}	95	5,7 [4,2; 10,3] ^h 61 (64,2)	47	6,5 [2,8; n. b.] ^h 23 (48,9)	1,20 [0,74; 1,94]; 0,459
Abbruch wegen UEs		keine verwertbaren Daten vorhanden ^d			
immunvermittelte SUEs ^{g,j}	95	n. e. 4 (4,2)	47	n. e. 0 (0,0)	n. b.; 0,165

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
immunvermittelte schwere UEs ^{g, i, j}	95	n. e. 8 (8,4)	47	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,067
Diarrhoe (PT, UEs)	95	13,3 [7,6; n. b.] ^h 41 (43,2)	47	21,2 [17,3; n. b.] ^h 7 (14,9)	2,81 [1,26; 6,28]; 0,012
Dysgeusie (PT, UEs)	95	n. e. 12 (12,6)	47	n. e. 0 (0,0)	n. b.; 0,017
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)	95	n. e. 8 (8,4)	47	n. e. 0 (0,0)	n. b.; 0,044

a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
b. Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein); Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–100).
d. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–100).
f. Zu Studienbeginn lag bei ca. 55 % bzw. 51 % der Patientinnen keine Angabe zum sexuellen Genuss vor. Diese Patientinnen werden in der Analyse nicht berücksichtigt. Das Vorgehen des pU stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patientinnen, die im Verlauf der Behandlung sexuell aktiv werden, erfasst wird.
g. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
h. eigene Umrechnung von Wochen in Monate
i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
j. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).

AEOSI: Adverse Events of Special Interest (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel und Paclitaxel, dem Ausmaß der Unterversorgung im

Kontrollarm sowie einer fehlenden Eignung der Patientinnen für eine Therapie mit Anthrazyklinen (siehe Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2) für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 ≥ 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 (siehe Abschnitt 2.5.1). 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 (siehe Abschnitt 2.5.1). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). 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 ≥ 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 (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). 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.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Viszerale Erkrankung (ja vs. nein)

Die genannten Merkmale waren a priori definiert. Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da in der relevanten Teilpopulation keine Männer eingeschlossen wurden.

Der pU legt jedoch nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppenanalysen für beide ausgewählten Merkmale vor. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen von den für die Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmalen nur für das Alter Analysen vor. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs fehlen Subgruppenanalysen vollständig. Gemäß der Dossievorlage des G-BA ist die Untersuchung von Effektmodifikatoren für alle relevanten Endpunkte erforderlich [29].

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.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [25].

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.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

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.

Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Diarrhö und Symptome im Brustbereich, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 bzw. dem EORTC QLQ-BR23, vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^a Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtüberleben	29,7 vs. 16,1 HR: 0,56 [0,37; 0,84] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen		
Erschöpfung	1,4 vs. 2,1 HR: 1,14 [0,75; 1,73] p = 0,552	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	3,5 vs. 5,3 HR: 1,12 [0,68; 1,84] p = 0,658	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,9 vs. 3,5 HR: 0,72 [0,46; 1,11] p = 0,136	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	7,4 vs. 17,7 HR: 1,57 [0,83; 2,98] p = 0,169	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	8,3 vs. 18,4 HR: 1,49 [0,81; 2,72] p = 0,199	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	5,2 vs. 3,9 HR: 1,02 [0,63; 1,65] p = 0,935	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	8,0 vs. 7,7 HR: 1,33 [0,75; 2,36] p = 0,325	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	4,0 vs. 18,4 HR: 1,98 [1,10; 3,58] HR: 0,51 [0,28; 0,91] ^d p = 0,023	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Symptomskalen		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1,4 vs. 1,4 HR: 1,07 [0,71; 1,61] p = 0,753	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Symptome im Brustbereich	n. e. vs. 7,7 HR: 0,49 [0,27; 0,91] p = 0,023	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Symptome im Armbereich	7,6 vs. 3,9 HR: 0,83 [0,51; 1,33] p = 0,432	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	0,8 vs. 0,8 HR: 1,05 [0,69; 1,58] p = 0,826	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus	5,8 vs. 5,6 HR: 0,99 [0,60; 1,63] p = 0,969	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	6,4 vs. 5,6 HR: 1,12 [0,69; 1,82] p = 0,651	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	3,4 vs. 4,9 HR: 1,21 [0,76; 1,92] p = 0,418	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	9,7 vs. 9,7 HR: 1,20 [0,70; 2,06] p = 0,505	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	3,5 vs. 3,9 HR: 1,11 [0,71; 1,74] p = 0,646	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	3,5 vs. 3,5 HR: 1,03 [0,65; 1,61] p = 0,906	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23		
Körperbild	5,6 vs. 3,5 HR: 0,71 [0,44; 1,14] p = 0,160	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
sexuelle Aktivität	n. e. vs. 22,7 HR: 0,80 [0,44; 1,44] p = 0,460	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten vorhanden ^g	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	11,3 vs. 25,3 HR: 1,07 [0,60; 1,91] p = 0,815	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	29,5 vs. n. e. HR: 1,86 [0,81; 4,26] p = 0,144	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	5,7 vs. 6,5 HR: 1,20 [0,74; 1,94] p = 0,459	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten vorhanden ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: n. b. p = 0,165	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: n. b. p = 0,067	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhoe (UEs)	13,3 vs. 21,2 HR: 2,81 [1,26; 6,28] HR: 0,36 [0,16; 0,79] ^d p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Dysgeusie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b. p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b. p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^a Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
<p>a. Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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_o). 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. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung g. Zu Studienbeginn lag bei ca. 55 % bzw. 51 % der Patientinnen keine Angabe zum sexuellen Genuss vor. Diese Patientinnen werden vom pU zu Monat 0 zensiert. Das Vorgehen des pU stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patientinnen, die erst im Verlauf der Behandlung sexuell aktiv werden, erfasst wird.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie^a im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
-	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
-	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Dysgeusie (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor.	
a. Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UEs: unerwünschte Ereignisse	

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 ≥ 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 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Pembrolizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben ^b	Eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-hältige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
<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 fett 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 ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Mammakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [10]. Demnach ist Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angezeigt zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben.

Dem pU zufolge befinden sich die Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in den Stadien IIIC und IV gemäß der Union for International Cancer Control (UICC). Auf diese Operationalisierung wird in Abschnitt 3.1.3 näher eingegangen.

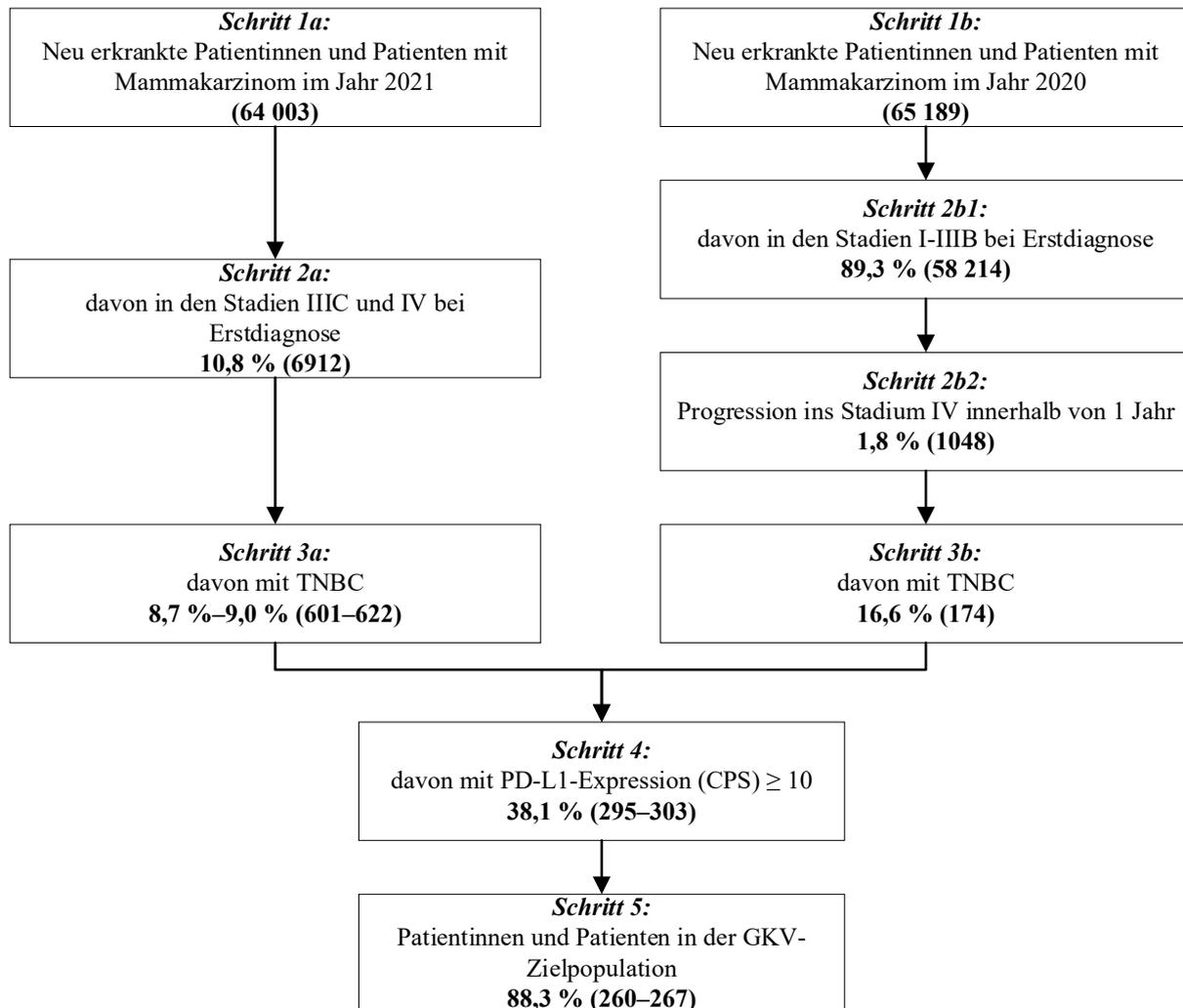
In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierender, inoperabler Erkrankung, die isoliert vorliegt, d. h. ohne Nachweis von Fernmetastasen, zum einen eine Strahlentherapie als etwaige 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.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge besteht für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem TNBC ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen, da das TNBC durch einen aggressiven klinischen Verlauf und schlechte Überlebenschancen gekennzeichnet sei. Zudem beschreibt er, dass der Fokus der Therapie auf der Verzögerung der Progression der Tumorerkrankung, der Symptomlinderung, der Verbesserung der Lebensqualität und auf der Verlängerung des Überlebens liege.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritte 1a bis 3a: im Jahr 2021 erkrankte Patientinnen und Patienten

Schritt 1a: Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom

Als Ausgangsbasis für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz des Mammakarzinoms für das Jahr 2021. Hierzu zieht er die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) berichteten Inzidenzraten für das Mammakarzinom (Diagnosecode C50 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) für die Jahre 2012 bis 2017 aufgeteilt nach Geschlecht heran [30]. Mittels linearer Extrapolation prognostiziert er die Inzidenzrate für Frauen bis zum Jahr 2026. Die Inzidenzrate der Männer des Jahres 2017 schreibt der pU konstant fort. Anschließend multipliziert der pU die für das Jahr 2021 vorhergesagten Inzidenzraten mit den vorausgerechneten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes

(Variante 6: G1-L2-W2) aufgeteilt nach Geschlecht [31]. Insgesamt schätzt der pU eine Anzahl von 64 003 Neuerkrankungen an Mammakarzinom in Deutschland im Jahr 2021.

Schritt 2a: Stadien IIIC und IV bei Erstdiagnose

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom in den Stadien IIIC und IV zieht der pU eine Auswertung des hessischen Krebsregisters zu insgesamt 4948 im Jahr 2016 diagnostizierten Patientinnen mit Mammakarzinom heran [32]. Bezogen auf eine Anzahl von 2682 Patientinnen mit bekannter Stadieneinteilung gemäß UICC berechnet der pU Anteilswerte von 1,8 % für das Stadium IIIC bzw. 9,0 % für das Stadium IV. Die Summe dieser Anteilswerte (10,8 %) überträgt der pU auf die Anzahl aus dem vorherigen Schritt.

Schritt 3a: TNBC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit TNBC setzt der pU mit Verweis auf Auswertungen des Tumorregisters München (TRM) eine Spanne von 8,7 % bis 9,0 % an.

Die Untergrenze basiert dem pU zufolge auf einer Auswertung des TRM zu 2274 Patientinnen und Patienten im primär metastasierten Stadium aus den Diagnosejahren 2002 bis 2015 [33]. Für die Obergrenze verweist der pU auf eine weitere Auswertung der Daten des TRM von Schrodi et al. [34]. Auf dieser Basis berechnet der pU einen Anteilswert in Höhe von 9,0 % mit TNBC bezogen auf 2031 eingeschlossene Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom der Diagnosejahre 2004 bis 2015.

Der pU überträgt die oben angegebene Spanne auf die Anzahl aus Schritt 2a.

Schritte 1b bis 3b: im Jahr 2020 erkrankte Patientinnen und Patienten

Der pU führt aus, dass Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet auch für Patientinnen und Patienten geeignet ist, die im Vorjahr mit Mammakarzinom in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und deren Erkrankung in die Stadien IIIC und IV fortschreitet.

Schritt 1b: Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom

Analog zum in Schritt 1a beschriebenen Vorgehen schätzt der pU eine Anzahl von 65 189 Neuerkrankungen an Mammakarzinom in Deutschland im Jahr 2020.

Schritt 2b1: Stadien I bis IIIB bei Erstdiagnose

Auf die Anzahl aus Schritt 1b überträgt der pU die Anteilswerte für eine Erstdiagnose in einem früheren Stadium (insgesamt ca. 89,3 % in den Stadien I bis IIIB), die er ebenfalls auf Basis des hessischen Krebsregisters (siehe Schritt 2a) berechnet [32].

Schritt 2b2: Progression ins Stadium IV innerhalb von 1 Jahr

Der pU verweist auf eine weitere Auswertung des TRM zu 58 731 Patientinnen der Diagnosejahre 1998 bis 2020, die bei Erstdiagnose keine Metastasierung aufwiesen [35]. Dieser Publikation entnimmt er den Anteil der Patientinnen mit Progression ins Stadium IV innerhalb 1 Jahres in Höhe von 1,8 % und überträgt ihn auf die Anzahl aus Schritt 2b1.

Schritt 3b: TNBC

Für diesen Schritt verweist der pU erneut auf die Auswertung des TRM aus Schritt 3a, der er einen Anteilswert von 16,6 % mit TNBC an allen Patientinnen und Patienten, deren Mammakarzinom in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und im Verlauf ins Stadium IV progrediert, entnimmt [33]. Diesen Anteil überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 2b2.

Schritt 4: PD-L1-Expression (CPS) \geq 10

Der pU setzt mit Verweis auf die Zulassungsstudie KEYNOTE 355 für Patientinnen und Patienten mit CPS \geq 10 einen Anteilswert in Höhe von 38,1 % an. Diesen Anteilswert überträgt der pU auf die Summe der Patientenzahlen aus den Schritten 3a und 3b (775 bis 796 Patientinnen und Patienten).

Schritt 5: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,3 % [36,37] ermittelt der pU eine Anzahl von 260 bis 267 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Auf einzelne Aspekte wird im Folgenden näher eingegangen:

Zu den Schritten 1a und 1b: Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom

Die vom pU prognostizierte Anzahl an Neuerkrankungen für die Jahre 2020 und 2021 in Höhe von 65 189 und 64 003 Fällen liegt unterhalb der vom Robert Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland prognostizierten Inzidenzen für die Jahre 2020 (70 450 Neuerkrankungen [38]) bzw. 2022 (67 570 Neuerkrankungen [39]). Dies ist insbesondere auf die vom pU prognostizierten niedrigeren Inzidenzraten für das Mammakarzinom bei Frauen zurückzuführen.

Zu Schritt 2a: Stadien IIIC und IV bei Erstdiagnose

Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IIIC bei Erstdiagnose ist nicht nachvollziehbar. Diese Patientinnen und Patienten weisen weder ein lokal rezidivierendes nicht resezierbares noch ein metastasierendes Mammakarzinom auf und sind daher, nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [10] umfasst.

Zu den Schritten 2a und 2b1: Stadienverteilung

Zur Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die UICC-Stadien I bis IV bei Erstdiagnose geht der pU implizit davon aus, dass sich die Verteilung der unbekanntten Fälle genauso verhält wie die Verteilung der bekannten Fälle. Dies führt insbesondere vor dem Hintergrund des hohen

Anteils an Fällen mit unbekanntem Stadium in Höhe von 45,8 % in der zugrundeliegenden Quelle [32] zu Unsicherheit.

Zudem führt der pU in Modul 3 B weitere Auswertungen von Krebsregistern als Quellen an, in denen jeweils ein geringerer Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom in Stadium IV bei Erstdiagnose angegeben ist [38,40-42]. Eine Spanne wäre daher zur Abbildung der unsicheren Datenlage angemessener.

Zu den Schritten 2b1 und 2b2: Progression von Stadien I bis IIIB ins Stadium IV innerhalb von 1 Jahr

Zusätzlich zur vom pU berechneten Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I bis IIIB und Progression ins Stadium IV innerhalb 1 Jahres umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten, die vor dem Jahr 2020 erstdiagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in das Stadium IV progredieren. Zudem sind auch Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die im Jahr 2020 oder früher erstdiagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr erstmalig ein nicht resezierbares Lokalrezidiv aufweisen oder vom Stadium IIC in das Stadium IV progredieren. Die fehlende Berücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten führt insgesamt zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zu den Schritten 3a und 3b: TNBC

Die Angaben des pU in Modul 3 B zu den Auswertungen des TRM beziehen sich auf eine Auswertung zu einem älteren Datenstand des TRM. In einer aktuelleren Auswertung mit Stand der Datenbank vom 07.09.2021 [43] ist der Anteilswert für das TNBC von 8,7 % (Schritt 3a) ebenfalls zu finden und bezieht sich dort auf insgesamt 3373 Patientinnen im primär metastasierten Stadium. Anstatt des Anteilswertes von 16,6 % (Schritt 3b) lässt sich der aktuelleren Auswertung ein etwas niedrigerer Anteilswert von 15,1 % entnehmen. Dieser basiert auf 5092 Patientinnen und Patienten, deren Mammakarzinom in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und im Verlauf ins Stadium IV progredierte.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sowohl Inzidenz- als auch 5-Jahres-Prävalenzraten für das Mammakarzinom bei Frauen bis zum Jahr 2026 weiter rückläufig sein werden, während er für Männer von konstanten Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten ausgeht.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Der pU liefert für die zu bewertende Therapie Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten für

- Pembrolizumab + Paclitaxel
- Pembrolizumab + nab-Paclitaxel
- Pembrolizumab + Gemcitabin + Carboplatin

Bei den vom pU herangezogenen Kombinationstherapien mit Pembrolizumab handelt es sich um die Therapieregime aus der Zulassungsstudie KEYNOTE 355 [10]. Gemäß European Public Assessment Report [44] ist die Zulassung nicht auf eine Kombination mit diesen Wirkstoffen beschränkt, sodass auch weitere Kombinationstherapien mit Pembrolizumab möglich sind.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel

Der pU liefert Angaben für folgende Therapieregime, die Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und entsprechend in der vorliegenden Dossierbewertung dargestellt und kommentiert werden:

- Paclitaxel
- Paclitaxel + Bevacizumab
- Gemcitabin + Paclitaxel
- Docetaxel
- Docetaxel + Capecitabin
- Doxorubicin
- Doxorubicin + Cyclophosphamid
- Doxorubicin + Docetaxel
- Doxorubicin + Paclitaxel
- pegyliertes, liposomales Doxorubicin
- liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid
- Epirubicin

- Epirubicin + Cyclophosphamid
- Epirubicin + Docetaxel
- Epirubicin + Paclitaxel

Die Angaben des pU zu nab-Paclitaxel als Monotherapie werden nicht dargestellt und nicht bewertet, da diese Therapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig ist. Ebenfalls nicht dargestellt und nicht bewertet werden die Angaben zu Bevacizumab + Capecitabin, da es sich hierbei nicht um ein Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltiges Therapieregime handelt.

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Behandlungsmodi mit den Empfehlungen der Fachinformationen abgeglichen. Ist den Fachinformationen für die jeweilige Therapie kein empfohlener Behandlungsmodus zu entnehmen oder liegen Abweichungen von den Angaben des pU vor, so erfolgt ein zusätzlicher Abgleich mit den von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) bzw. in der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) aufgeführten Behandlungsmodi [12,22].

Für Paclitaxel in der Monotherapie liegen mehrere Behandlungsprotokolle vor (siehe Abschnitt 3.2.1). Unter Zugrundelegung der Behandlungsprotokolle, die sich von den Angaben des pU unterscheiden, ergeben sich abweichende Kosten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pembrolizumab + Chemotherapie sowie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen überwiegend den Fachinformationen [10,19,45-52] bzw. den weiteren Quellen [12,22].

Da in den Fachinformationen [10,19,45-52] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Doxorubicin und Epirubicin (siehe nächsten Absatz) – rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU geht davon aus, dass spätestens mit dem Erreichen der kumulativen Maximaldosis die Behandlung mit Epirubicin (maximal 900 bis 1000 mg/m² KOF [45]) bzw. Doxorubicin (maximal 450 bis 550 mg/m² KOF [48]) endet, die Behandlung mit einem ggf. bis dahin gegebenen Kombinationspartner jedoch fortgeführt wird.

Grundsätzlich verwendet der pU für die Kombinationstherapien mit Pembrolizumab die Behandlungsmodi aus der Studie KEYNOTE 355 [10]. Für Pembrolizumab setzt der pU neben dem in der Studie KEYNOTE 355 verwendeten Behandlungsmodus von 200 mg alle 3 Wochen auch einen Behandlungsmodus mit niedrigerer Frequenz und höherer Dosierung an (400 mg

alle 6 Wochen). Beide Behandlungsmodi für Pembrolizumab entsprechen der Fachinformation [10].

Für Paclitaxel als Monotherapie geht der pU von einem Behandlungsmodus mit 90 mg/m² KOF an 3 Tagen innerhalb eines 4-wöchigen Behandlungszyklus aus. Davon abweichend lässt sich den weiteren Quellen [12,22] ein Behandlungsmodus für 1 Behandlung mit 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen sowie für 1 Behandlung mit 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel pro Woche entnehmen.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Pembrolizumab und Carboplatin bei der vom pU verwendeten Dosisberechnung (siehe nächsten Absatz) – richtet sich nach der KOF bzw. für Bevacizumab nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße für erwachsene Frauen (Körpergröße: 1,66 m; Körpergewicht: 68,7 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [53] zugrunde.

Für Carboplatin ermittelt der pU die Dosis anhand der Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die für die Berechnung der Dosis veranschlagte Area under the Curve (AUC) von 2 mg/ml * min entspricht dem in der Studie KEYNOTE 355 angewendeten Schema [10]. Der pU ermittelt eine GFR von 103,3 ml/min und berechnet anhand dieser für Carboplatin eine Dosis von 256,5 mg pro Behandlungstag. Bei Veranschlagung einer abweichenden GFR kann sich ein abweichender Verbrauch ergeben.

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen überwiegend den Fachinformationen [10,19,45-52] bzw. den weiteren Quellen [12,22]. Einzelne Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für Doxorubicin als Monotherapie setzt der pU als Obergrenze einen zu hohen Jahresverbrauch an, da dieser die obere kumulative Maximaldosis gemäß Fachinformation von 550 mg/m² KOF [48] überschreitet. Für die untere Grenze des angesetzten Jahresverbrauchs fällt jedoch bis zum Erreichen der unteren kumulativen Maximaldosis gemäß Fachinformation von 450 mg/m² KOF [48] ein höherer Jahresverbrauch an als vom pU veranschlagt.

Für Epirubicin als Monotherapie sowie in Kombination mit Cyclophosphamid setzt der pU als Obergrenze einen zu hohen Jahresverbrauch an, da dieser die obere kumulative Maximaldosis gemäß Fachinformation von 1000 mg/m² KOF [45] überschreitet. Für die untere Grenze des angesetzten Jahresverbrauchs fällt jeweils bis zum Erreichen der unteren kumulativen Maximaldosis gemäß Fachinformation von 900 mg/m² KOF [45] ein höherer Jahresverbrauch an als vom pU veranschlagt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder.

Für Doxorubicin und Gemcitabin lassen sich mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen wirtschaftlichere Stückelungen darstellen.

Für Docetaxel und Paclitaxel lassen sich teilweise mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen zweckmäßigere Stückelungen darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagten Stückelungen sind.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Capecitabin – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dabei veranschlagt der pU

- für alle Therapieregime Kosten für die Infusionstherapie,
- für Therapieregime mit Pembrolizumab Kosten für einen immunhistochemischen und / oder immunzytochemischen Nachweis von Rezeptoren und
- für Therapieregime mit Paclitaxel Kosten für die Prämedikation.

Nachfolgend wird auf einzelne Aspekte der Kostenberechnung näher eingegangen.

Der pU setzt für die Infusionskosten die Gebührenordnungspositionen (GOP) 02100 (Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten) bzw. 02101 (Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs der Kassenärztlichen Bundesvereinigung an [54]. Es ist zu beachten, dass die Infusionsdauern zum Teil unterhalb der Dauer der vom pU angesetzten GOP liegen können, wodurch sich geringere Kosten ergeben würden. Andererseits kann es bei einigen Therapieregimen auch zu einer längeren Infusionsdauer kommen, die eine höher bepreiste GOP als die vom pU angesetzten begründen kann (z. B. für die ambulante Beobachtung und Betreuung > 2 Stunden; GOP 01510).

Für Therapieregime mit Pembrolizumab sind abweichend vom Vorgehen des pU keine Kosten für einen immunhistochemischen und / oder immunzytochemischen Nachweis von Rezeptoren zu veranschlagen, da Kosten für die Bestimmung des PD-L1-Status für sämtliche Patientinnen und Patienten mit der hier relevanten Indikation anfallen und somit in dieser Hinsicht kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.

Für Paclitaxel sind die angegebenen Kosten für die Prämedikation anhand der Angaben in der Fachinformation pro Behandlungstag nachvollziehbar. Es ist jedoch unklar, weshalb der pU bei Pembrolizumab + Paclitaxel für die Kostenberechnung der Prämedikation pro Jahr eine Spanne

ansetzt und deren Obergrenze nicht der vom pU angegebenen Anzahl der Behandlungen entspricht.

Für Docetaxel + Capecitabin gibt der pU an, dass eine Prämedikation laut der Fachinformation von Docetaxel [49] keine zwingend erforderliche Leistung ist, sodass der pU für dieses Therapieregime keine Kosten für eine Prämedikation veranschlagt. Es ist zu beachten, dass der Fachinformation von Capecitabin [50] hingegen zu entnehmen ist, dass für dieses Therapieregime eine Prämedikation erfolgen sollte

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Bevacizumab – fallen gemäß Fachinformationen [3,10,19,45-51,55,56] weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe korrekt unter der Annahme, dass für jede Behandlung eine Zubereitung erfolgt. Bei 1 [57] der von ihm gewählten Epirubicin-Präparate [45,57] handelt es sich um eine gebrauchsfertige Lösung, für die eine Verdünnung nicht zwingend ist.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Pembrolizumab + Chemotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 118 428,39 € bis 133 821,13 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU dargestellten Therapieregime plausibel. Für Pembrolizumab veranschlagt der pU teilweise nicht anzusetzende Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wohingegen für alle Wirkstoffe der zu bewertenden Therapie Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die Therapieregime im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ebenfalls Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Paclitaxel (Monotherapie), Doxorubicin (Monotherapie) und Epirubicin (Monotherapie sowie in Kombination mit Cyclophosphamid) – (in der Größenordnung) plausibel.

Für Paclitaxel (Monotherapie) sind die Arzneimittelkosten für das vom pU angegebene Behandlungsschema plausibel. Bei einem wöchentlichen Behandlungsschema ergeben sich höhere und bei einem 3-wöchentlichen Behandlungsschema ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten.

Für Doxorubicin (Monotherapie) und Epirubicin (Monotherapie sowie in Kombination mit Cyclophosphamid) sind die Arzneimittelkosten für die Untergrenze jeweils unterschätzt und für die Obergrenze jeweils überschätzt.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für die Infusionstherapie können teilweise niedriger bzw. höher als die Angaben des pU liegen.

Für alle Therapieregime fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Paclitaxel (Monotherapie) können je nach Behandlungsschema auch geringere bzw. höhere Kosten für die Infusionstherapie, für die Prämedikation sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe korrekt unter der Annahme, dass für jede Behandlung eine Zubereitung erfolgt. Für 1 der vom pU gewählten Epirubicin-Präparate ist die Zubereitungspauschale nicht zwingend zu veranschlagen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen oder Patientenpräferenzen mit Pembrolizumab nicht behandelt werden könne. Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab sei nur schwer vorherzusagen und eine zuverlässige Abschätzung mangels belastbarer Daten könne derzeit nicht erfolgen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pembrolizumab ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Pembrolizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^b	Eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
<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 fett 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 \geq 2 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Chemotherapie	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	260–267	Die Angaben des pU stellen insbesondere aufgrund der zu geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr erstmalig ein lokal rezidivierendes nicht resezierbares Stadium aufweisen oder in das metastasierte Stadium progredieren, eine Unterschätzung dar.
a. Angabe des pU CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Chemotherapie ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem					
Pembrolizumab + Paclitaxel	nicht resezierbarem oder metastasierendem	118 792,00	1325,71– 1395,94	3776,70– 4394,40	123 894,41– 124 582,34	Die angegebenen Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU dargestellten Therapieregime plausibel. Für Pembrolizumab veranschlagt der pU teilweise nicht anzusetzende Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wohingegen für alle Wirkstoffe Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
Pembrolizumab + nab-Paclitaxel	metastasierendem	128 910,16	428,23– 516,57	3776,70– 4394,40	133 115,09– 133 821,13	
Pembrolizumab + Gemcitabin + Carboplatin	TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben	111 494,68	678,42	6255,30– 6873,00	118 428,39– 119 046,09	

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel	siehe oben					
Paclitaxel		19 085,82	1286,22	3159,00	23 531,04	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das vom pU angesetzte Behandlungsschema plausibel. Bei einem wöchentlichen Behandlungsschema ergeben sich höhere und bei einem 3-wöchentlichen Behandlungsschema ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten. Je nach Behandlungsschema können auch geringere bzw. höhere Kosten für die Infusionstherapie, für die Prämedikation sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen. Zudem fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Paclitaxel + Bevacizumab	siehe oben	86 341,58	1286,22	5005,00	92 632,80	Für Doxorubicin (Monotherapie) und Epirubicin (Monotherapie sowie in Kombination mit Cyclophosphamid) sind die angegebenen Arzneimittelkosten für die Untergrenze jeweils unterschätzt und für die Obergrenze jeweils überschätzt. Für alle weiteren Therapieregime sind die angegebenen Arzneimittelkosten (in der Größenordnung) plausibel. Im Rahmen der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können die Kosten für die Infusionstherapie teilweise niedriger bzw. höher als die Angaben des pU liegen. Für alle Therapieregime fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind korrekt unter der Annahme, dass für jede Behandlung eine Zubereitung erfolgt. Für 1 der vom pU gewählten Epirubicin-Präparate ist die Zubereitungspauschale nicht zwingend zu veranschlagen.
Gemcitabin + Paclitaxel		23 702,98	703,48	4228,20	28 634,66	
Docetaxel		22 184,30	319,46	1409,40	23 913,17	
Docetaxel + Capecitabin		20 640,15	319,46	1409,40	22 369,02	
Doxorubicin		1418,75–4579,41	37,25–81,95	405,00–891,00	1861,00–5552,36	
Doxorubicin + Cyclophosphamid		2671,72–3311,18	319,46	1976,40–2138,40	4976,58–5769,04	
Doxorubicin + Docetaxel		20 735,53–21 303,03	319,46	2138,40–2300,40	23 193,40–23 922,90	
Doxorubicin + Paclitaxel		21 639,46–22 206,96	640,90–655,80	2138,40–2300,40	24 418,76–25 163,16	
pegyliertes, liposomales Doxorubicin		42 499,08	238,68	1053,00	43 790,76	
liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid		57 450,10	319,46	2818,80	60 588,37	
Epirubicin		3211,80–7484,00	74,50–119,20	810,00–1296,00	4096,30–8899,20	
Epirubicin + Cyclophosphamid		4302,53–7180,33	319,46	2381,40–2705,40	7003,39–10 205,19	
Epirubicin + Docetaxel	23 241,82–23 663,49	319,46	2381,40–2462,40	25 942,69–26 445,36		

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Epirubicin + Paclitaxel	siehe oben	21 230,77– 21 551,95	573,85	2624,40– 2705,40	24 429,02– 24 831,20	siehe oben
<p>a. Angaben des pU b. Gemäß European Public Assessment Report [44] ist die Zulassung nicht auf die vom pU ausgewiesenen Chemotherapieprogramme beschränkt, sodass auch weitere Kombinationstherapien mit Pembrolizumab möglich sind und entsprechend abweichende Kosten anfallen können. CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p>						

4.5 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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten, PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden.

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

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

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

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 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, sofern sie klinisch profitieren.

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 Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 sowie 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.

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bristol Myers Squibb. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-247; Atezolizumab [unveröffentlicht]. 2019.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.01.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-81_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
6. Merck, Co I, Kenilworth et al. Clinical Study Report – A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355). Data-Cutoff 15-JUN-2021. Report Date 13-SEPTEMBER. 2021.
7. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355) [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819518>.
8. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355) [online]. [Zugriff: 01.12.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001432-35>.
9. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet* 2020; 396(10265): 1817-1828. <https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2820%2932531-9>.

10. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer. Version 8.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 21.10.2021]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL [online]. 2021 [Zugriff: 22.10.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL1_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Therapieempfehlungen der DGHO [online]. 2017 [Zugriff: 08.12.2021]. URL: https://www.onkopedia.com/de/login_form?came_from=/de/onkopedia/addendums/mammakarzinom-medikamentoese-tumortheraapie/%40%40guideline/html/index.html.
14. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7794-7803. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.04.937>.
15. Luhn P, Chui SY, Hsieh AF et al. Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer. *J Comp Eff Res* 2019; 8(14): 1173-1185. <https://dx.doi.org/10.2217/ce-2019-0077>.
16. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(21): 2361-2369. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.59.5298>.
17. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer* 2012; 12(5): 313-321. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2012.05.001>.
18. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3611-3619. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.18.5397>.
19. Fresenius Kabi. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September. 2020.

20. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 2020; 31(12): 1623-1649. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
21. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2021 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau - Leitlinie. Stand: Januar [online]. 2018 [Zugriff: 22.10.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6471/d46072125147609403a3e5b57cdf1498/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-470_TrG.pdf.
24. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 26.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/anzneimittel/anzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019 [online]. 2021 [Zugriff: 10.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf.
30. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zu ICD-10 C50 – Inzidenz, Prävalenz, Mortalität, Überleben. Stand: 16. März 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 23.10.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 05.08.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
32. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016 [online]. 2020 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.
33. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung. 2017.
34. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D et al. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten [online]. 2017. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_20_20170629_OutmodSubtypPoster.pdf.
35. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) – Survival. Stand: August [online]. 2021 [Zugriff: 17.09.2021]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
36. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar–Juli 2021. Stand. 6. September [online]. 2021 [Zugriff: 01.10.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_August_2021_bf.pdf.
37. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2021 [Zugriff: 14.10.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
38. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.

39. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
40. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg Mecklenburg-Vorpommern Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009–2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters – Jahresbericht. 2015.
41. Krebsregister Oberfranken in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum Oberfranken. Leistungsbericht des Krebsregisters Oberfranken und des Tumorzentrums Oberfranken für die Jahre 2002–2009. 2014.
42. Registerstelle des Bremer Krebsregisters. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters – Inzidenz und Mortalität im Zeitraum 2011–2013 [online]. 2016 [Zugriff: 19.07.2021]. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2016.pdf>.
43. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung [online]. 2021 [Zugriff: 13.12.2021]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_07_20210923_abmet.pdf.
44. European Medicines Agency. Assessment Report; Keytruda [online]. 2021 [Zugriff: 30.11.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
45. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Riboeipi. Stand: Februar. 2017.
46. Teva. Fachinformation Myocet liposomal 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel. Stand: August. 2020.
47. Hexal. Fachinformation Gemcitabin HEXAL 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September. 2020.
48. Hexal. Fachinformation Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml. Stand: August. 2020.
49. AxioNovo. Fachinformation Docetaxel axios Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September. 2020.
50. Hexal. Fachinformation Capecitabin HEXAL Filmtabletten. Stand: Juli. 2020.
51. Janssen-Cilag International. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2021.
52. Samsung Bioepis. Fachinformation Aybintio. Stand: Juni. 2021.
53. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 01.08.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html;jsessionid=5BA9C6AF1AA375E67BCB41F648C8B2C2.live741>.

54. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL:
https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf.
55. Fresenius Kabi. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar. 2020.
56. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). Stand: Januar. 2015.
57. onkavis. Epi-onkavis 2 mg/ml Injektionslösung. Stand: November. 2020.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
(pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475) AND AREA[ConditionSearch] (breast neoplams OR breast cancer)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH900475) AND breast

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
(pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475)) AND breast

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

Endpunkt Gesamtüberleben

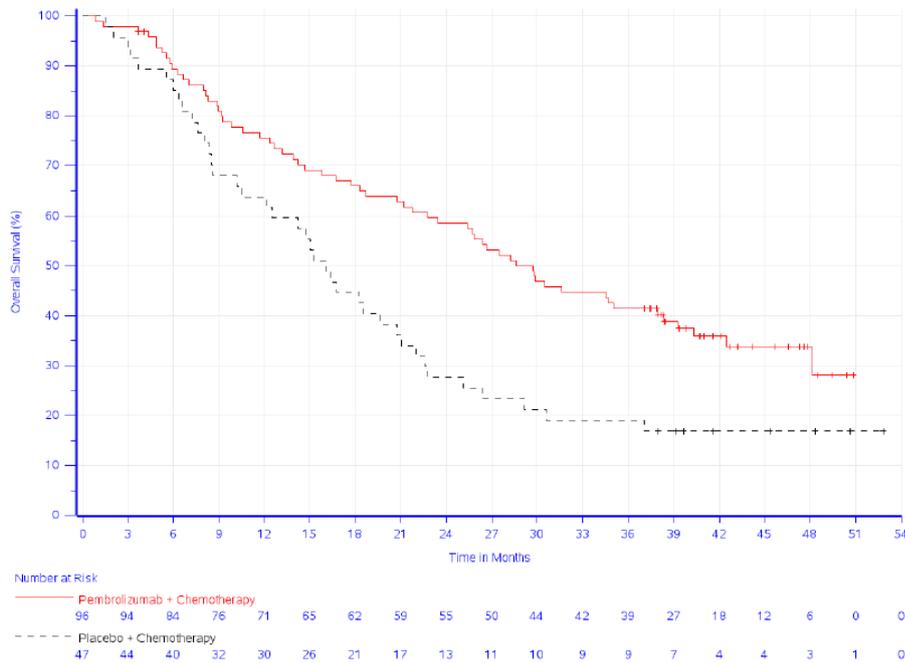


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 355

Endpunkte zur Symptomatik

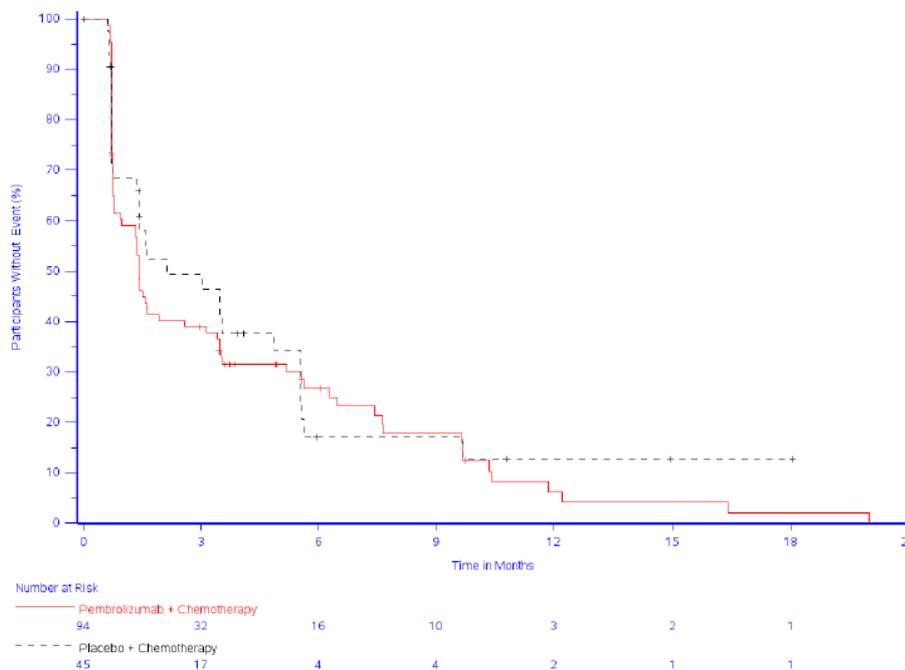


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erschöpfung (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

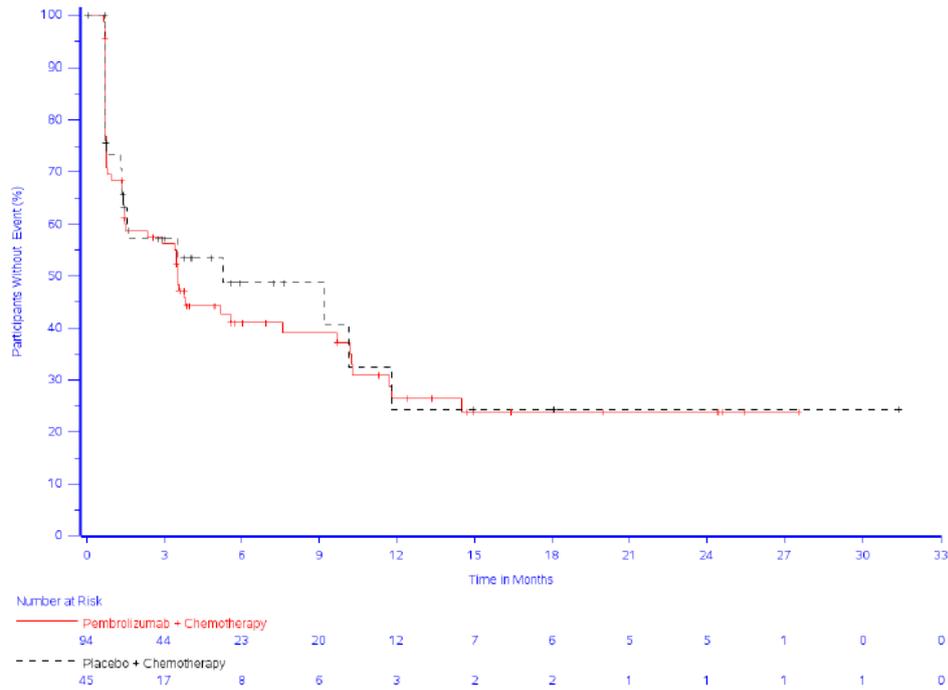


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

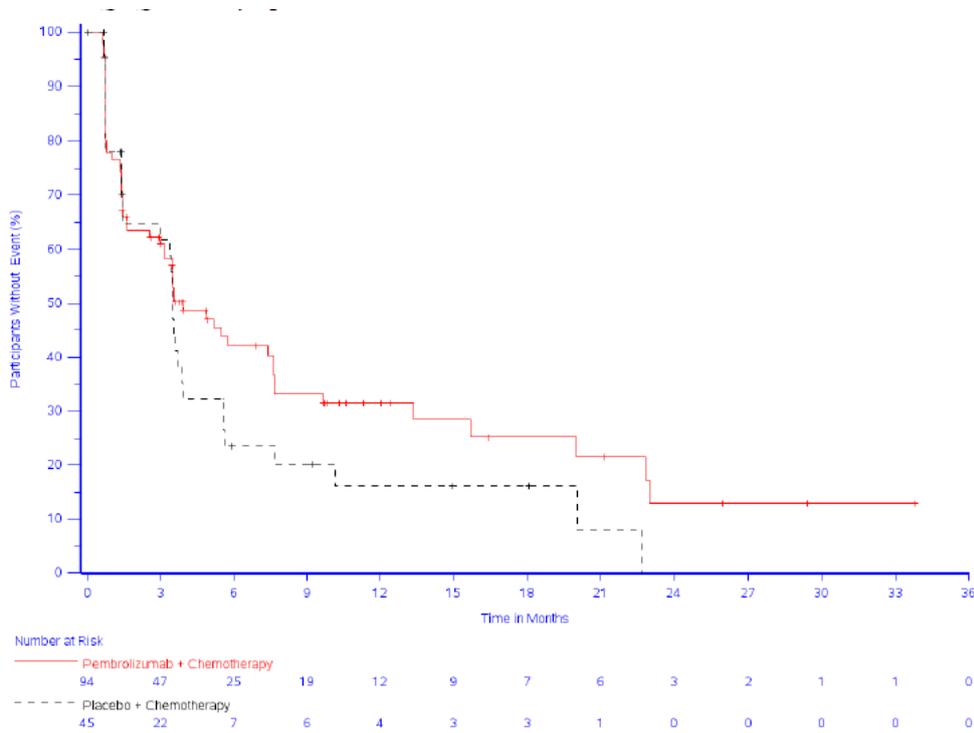


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

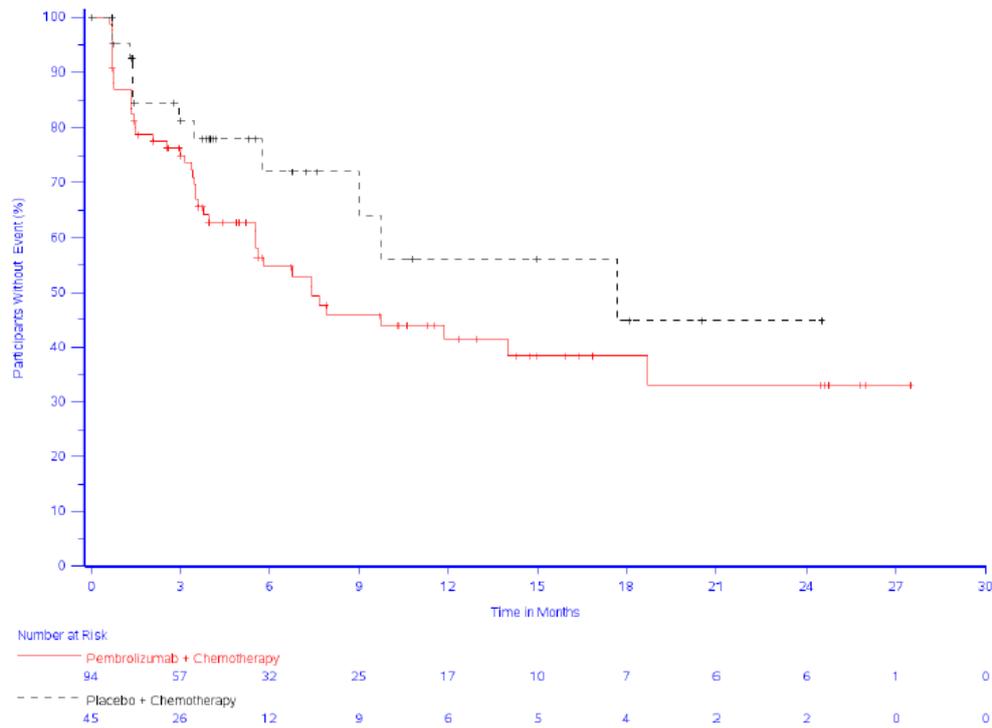


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

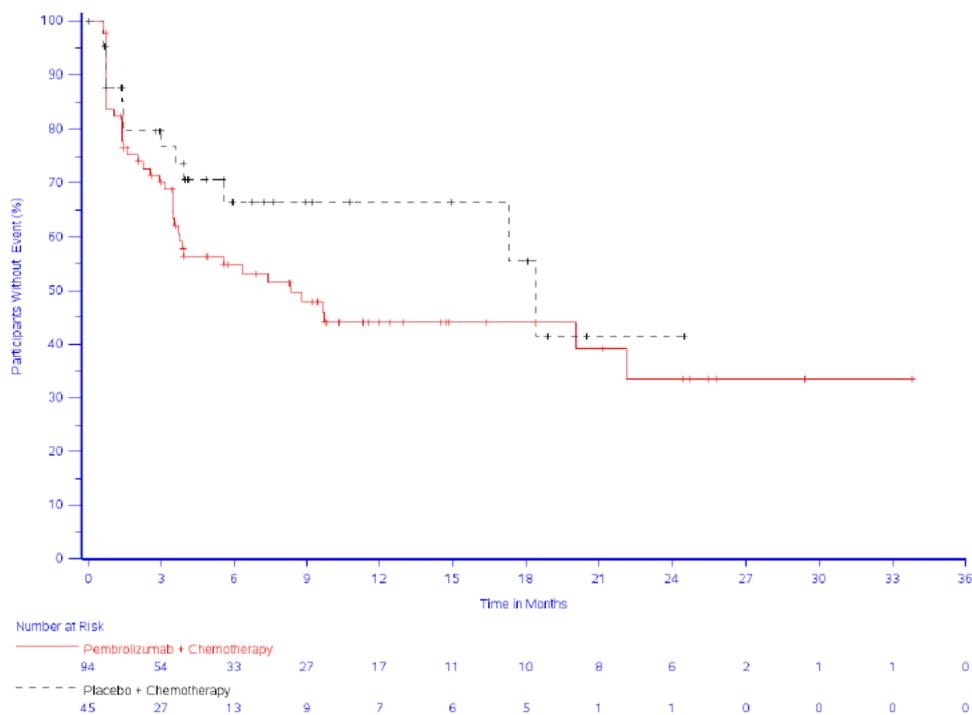


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

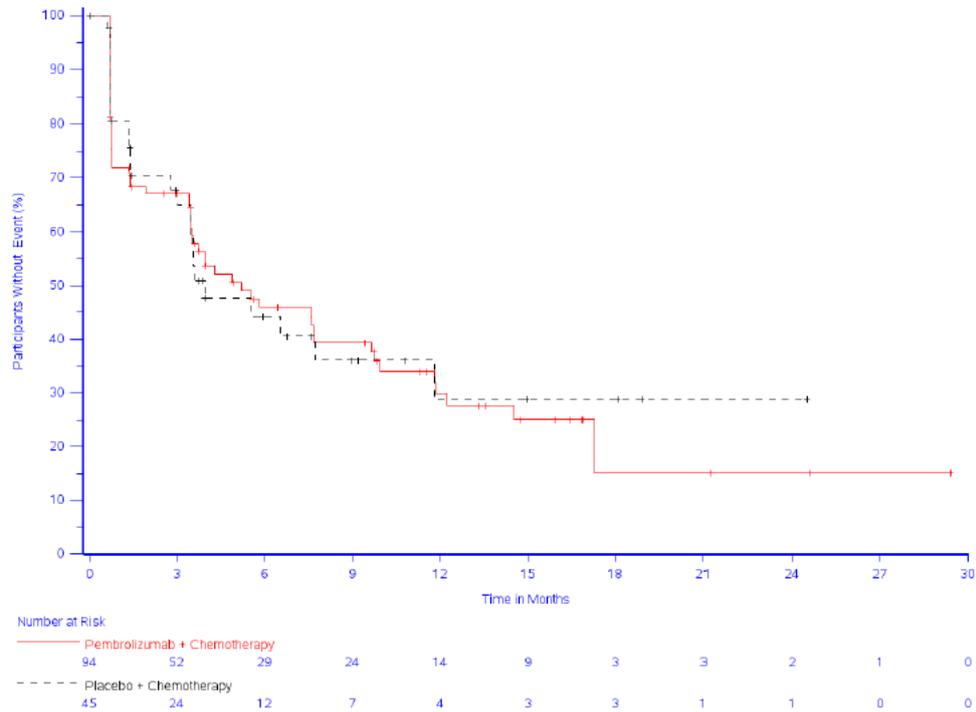


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

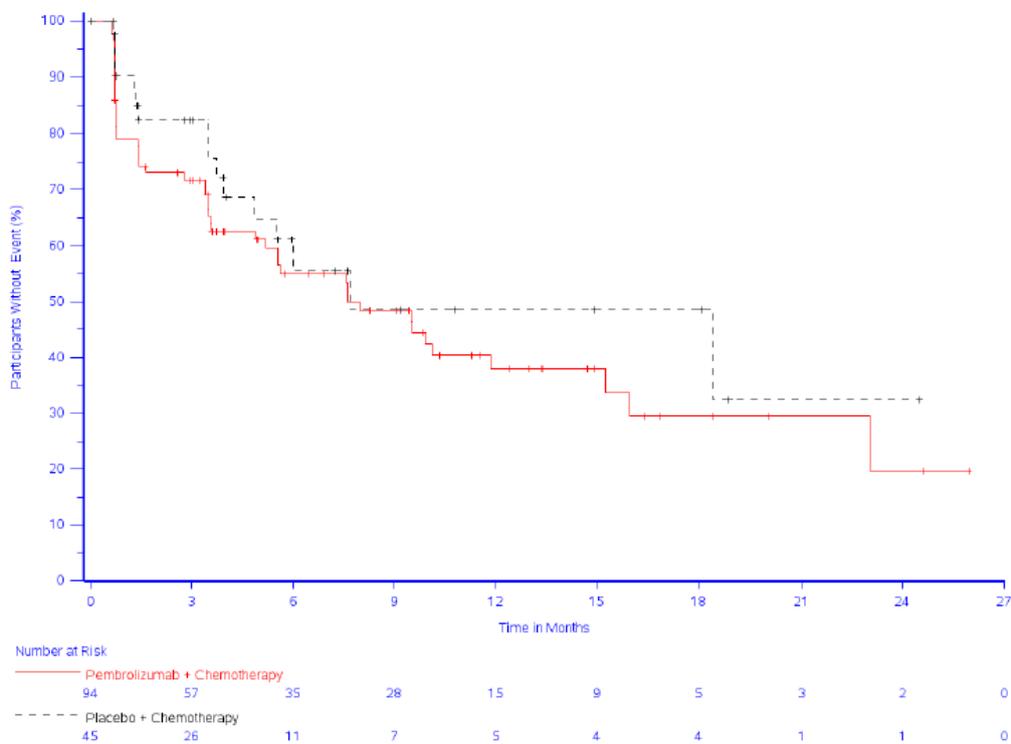


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

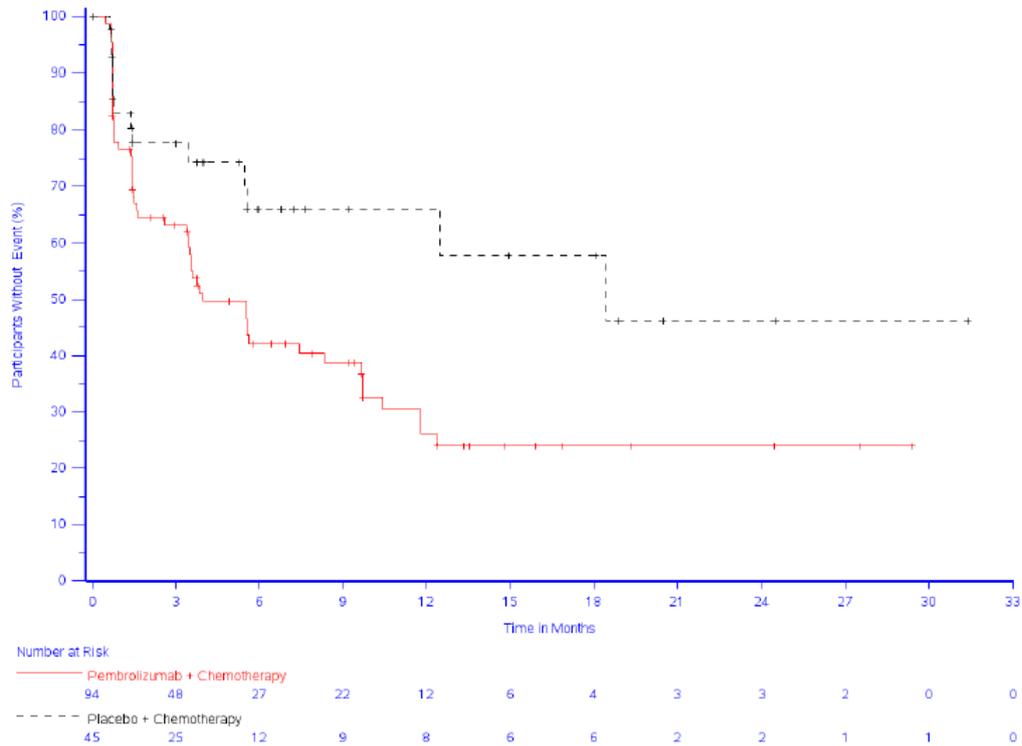


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

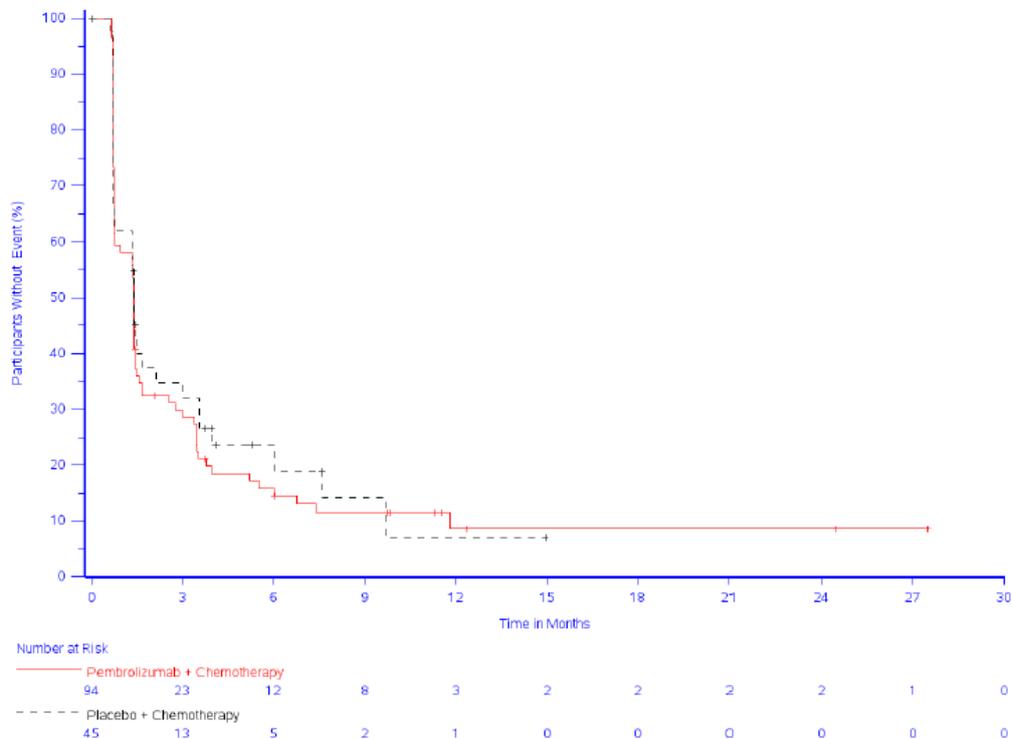


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355

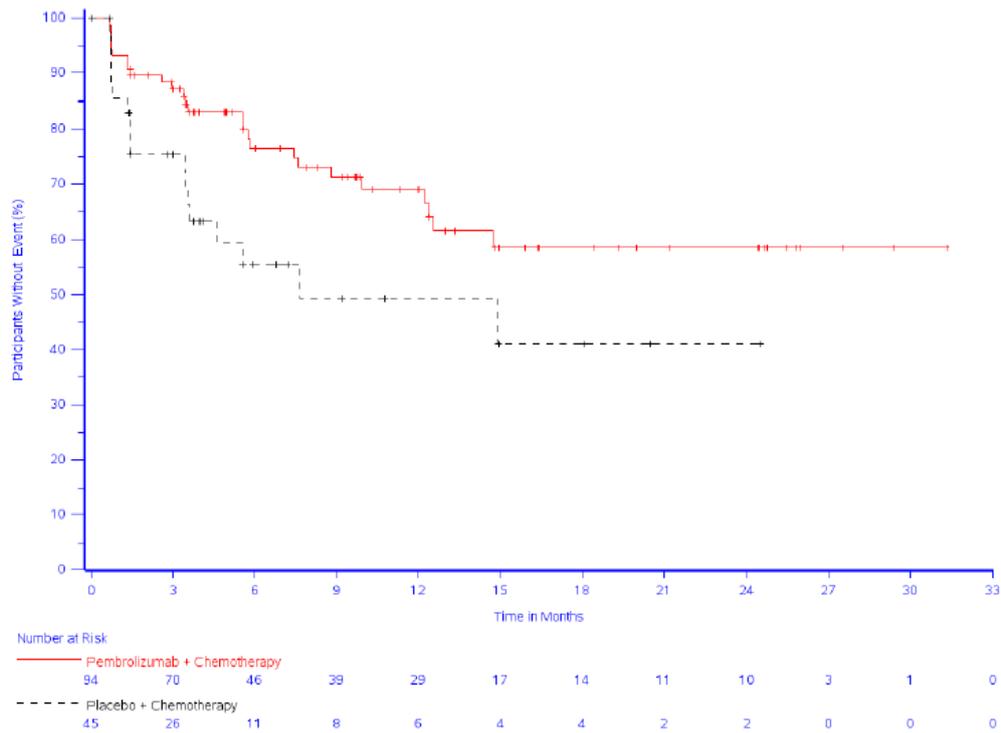


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355

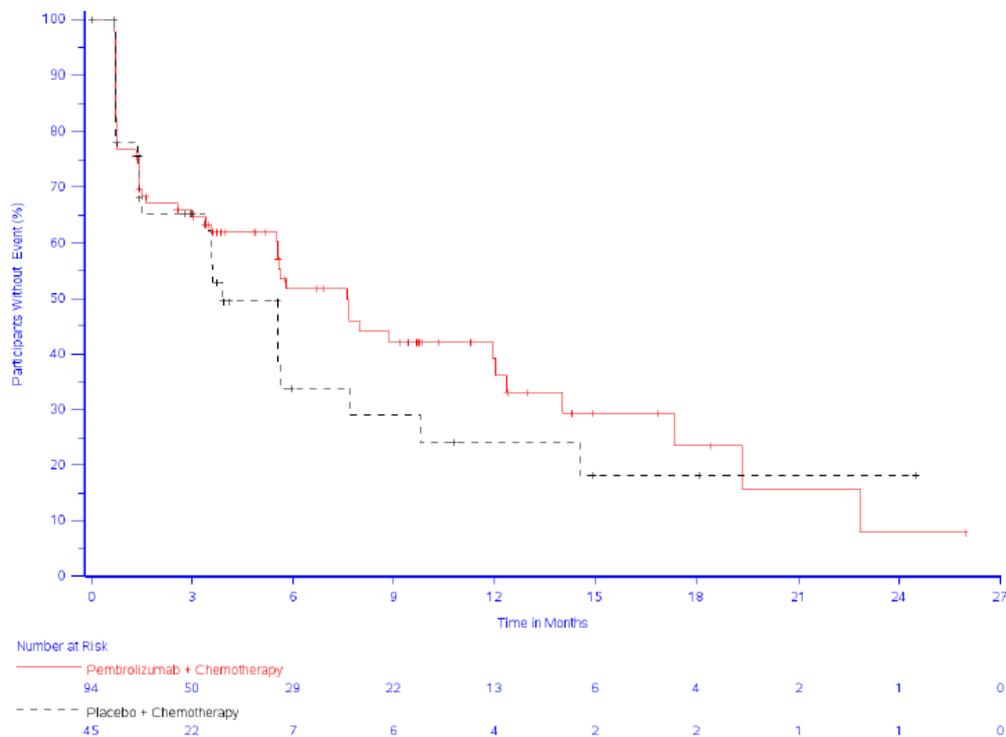


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355

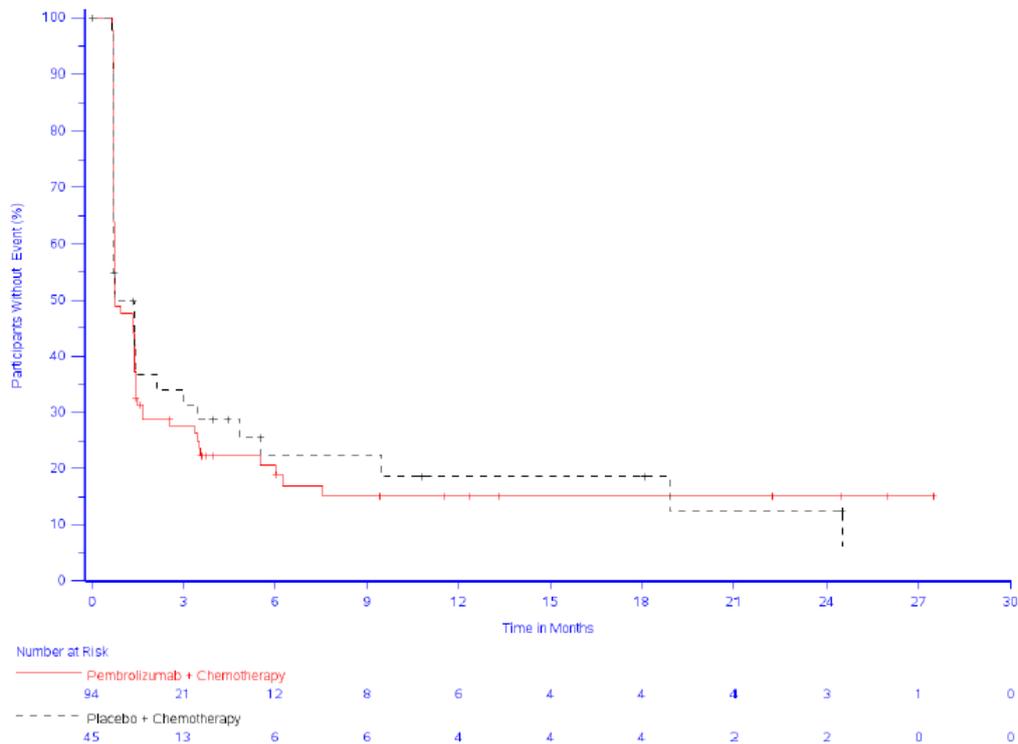


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

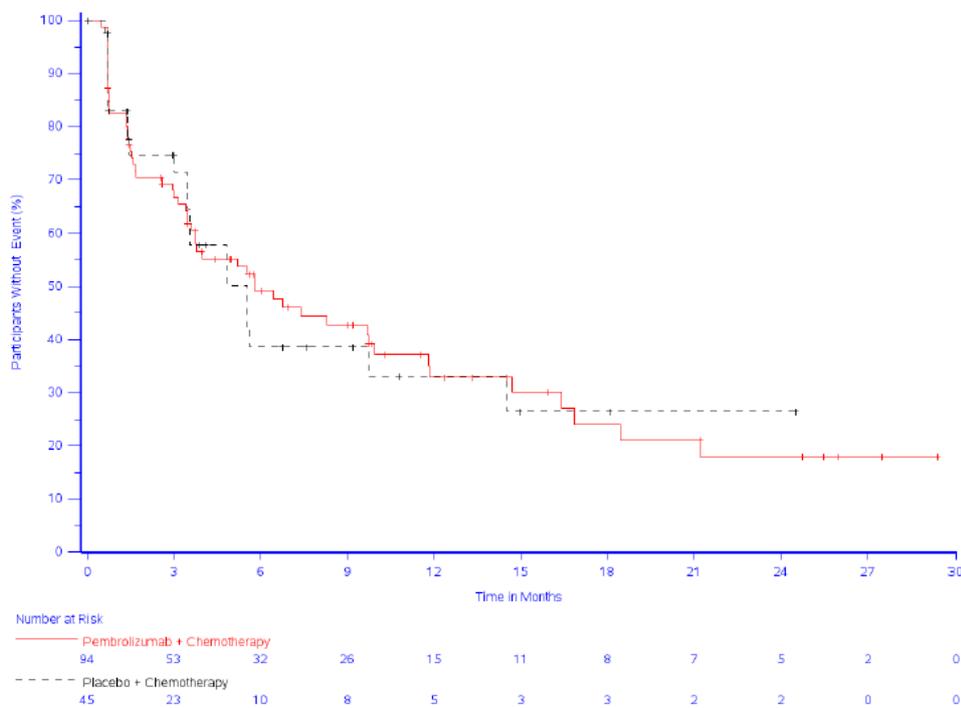


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

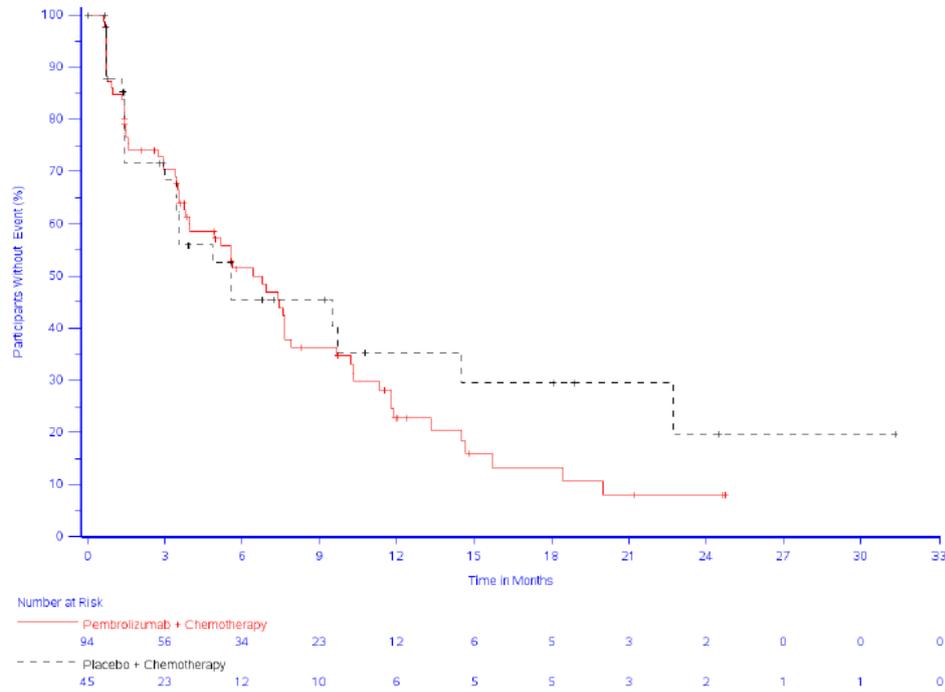


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

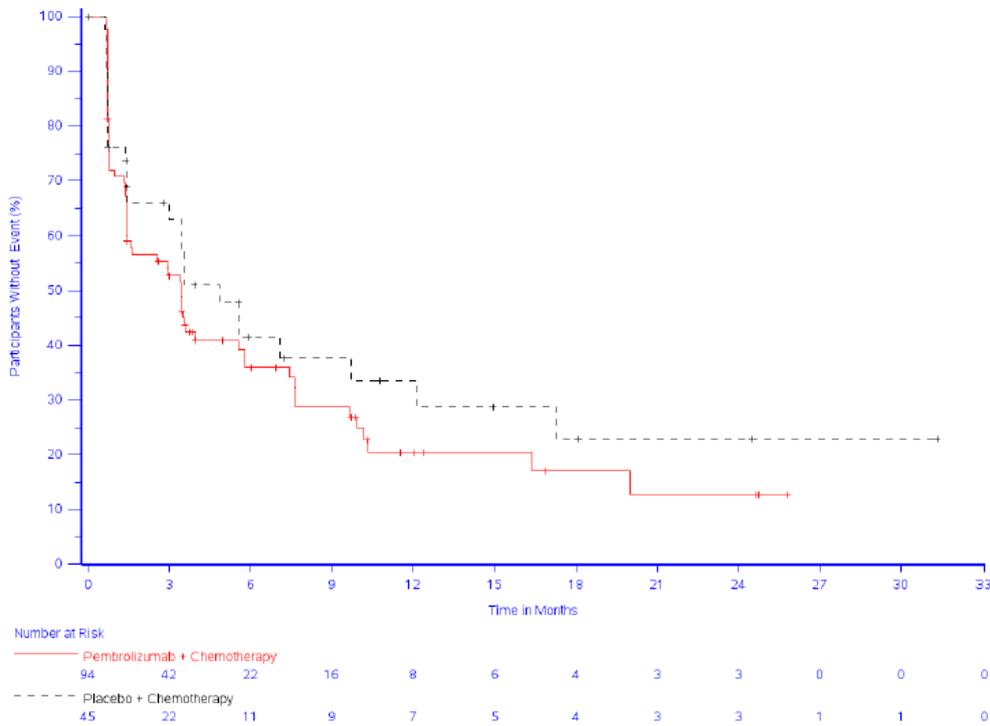


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

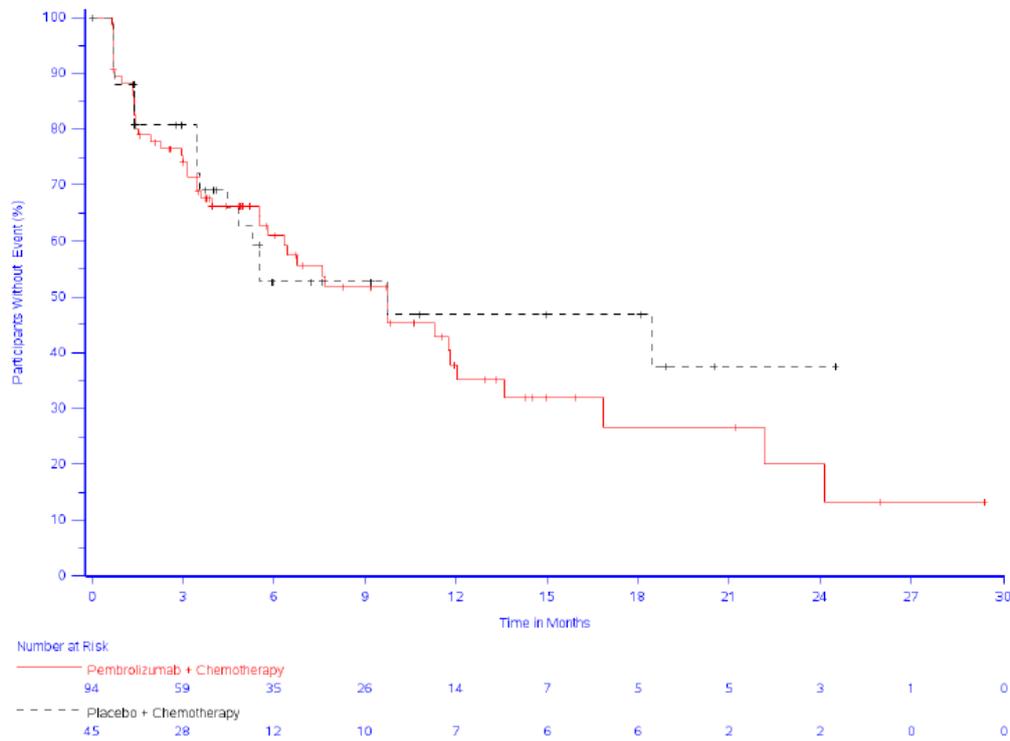


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

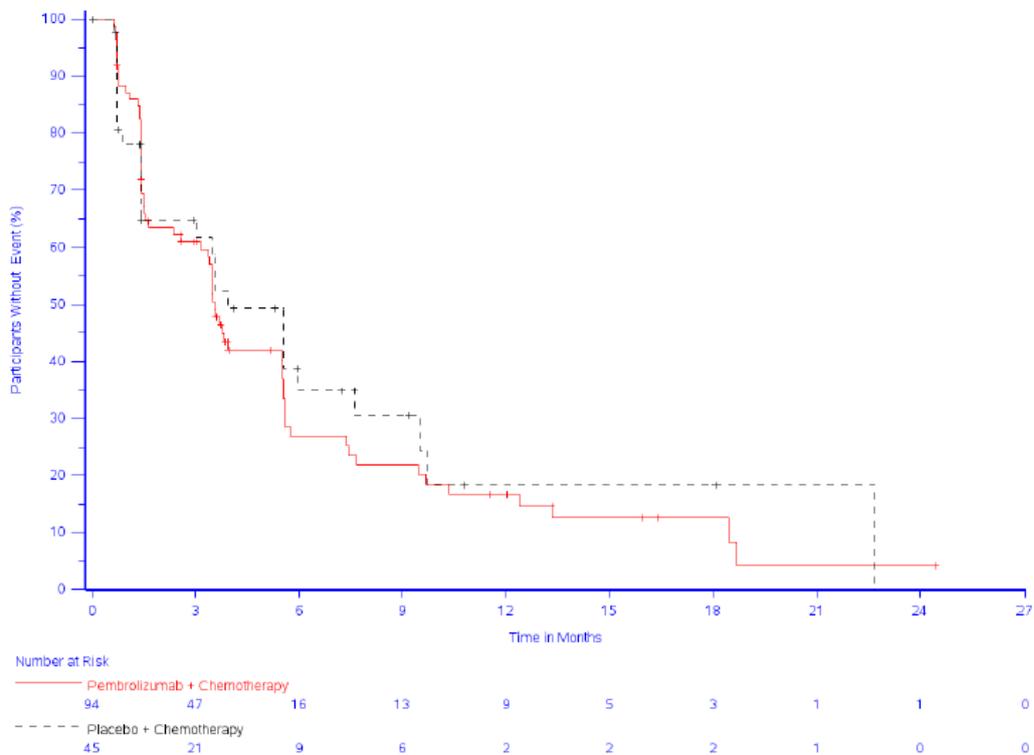


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

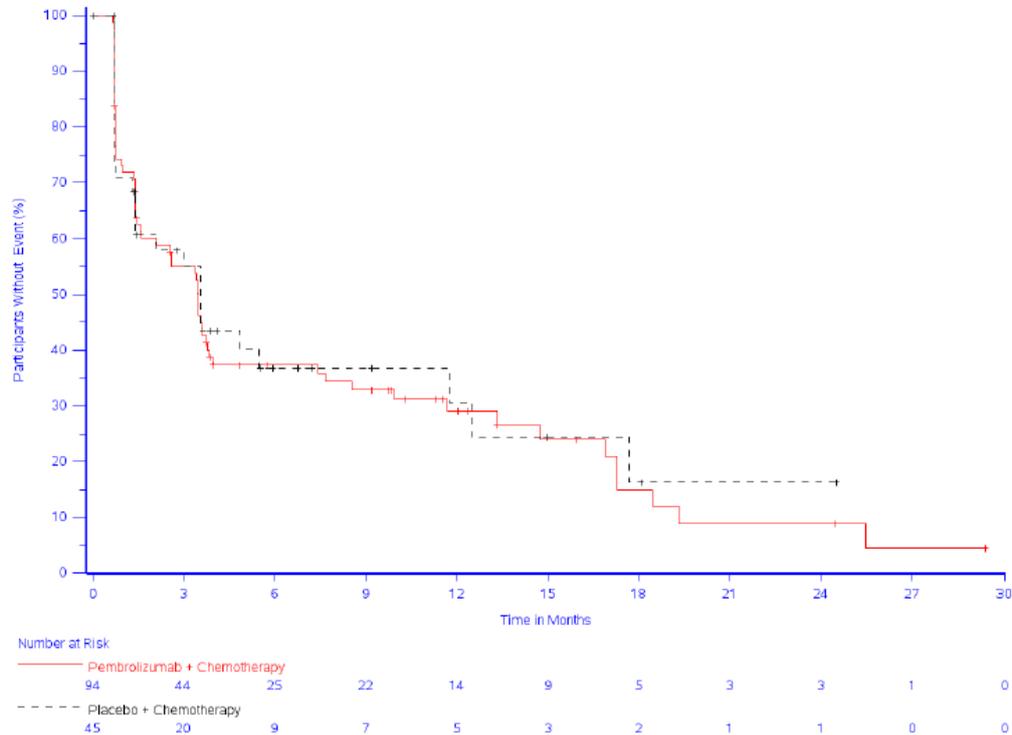


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) aus der Studie KEYNOTE 355

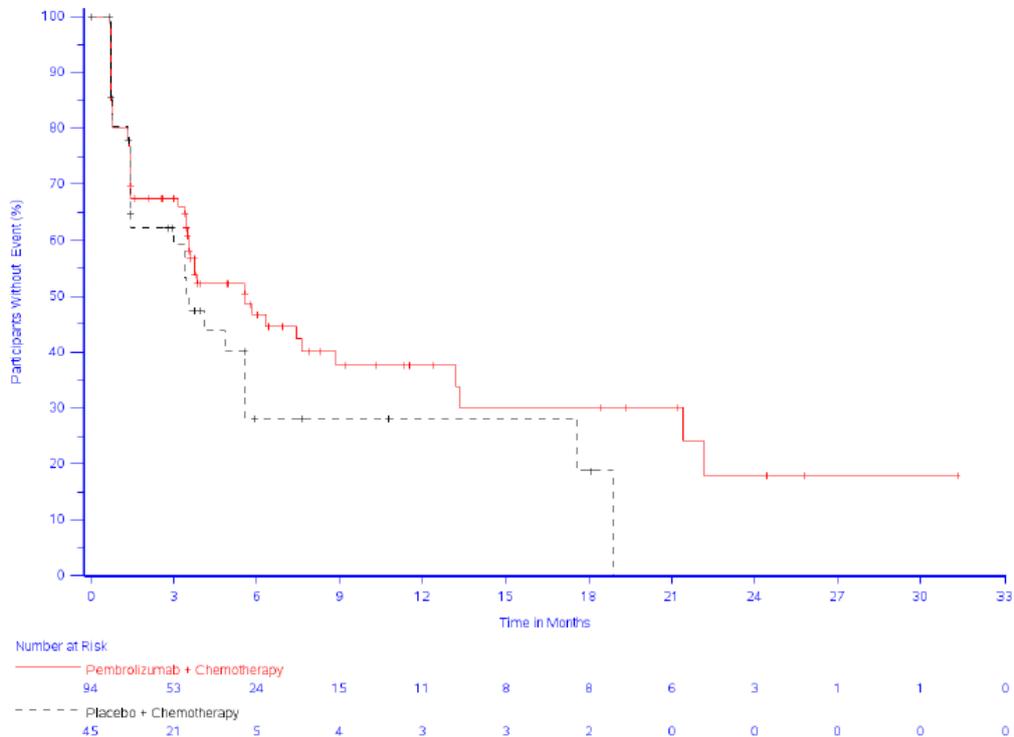


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355

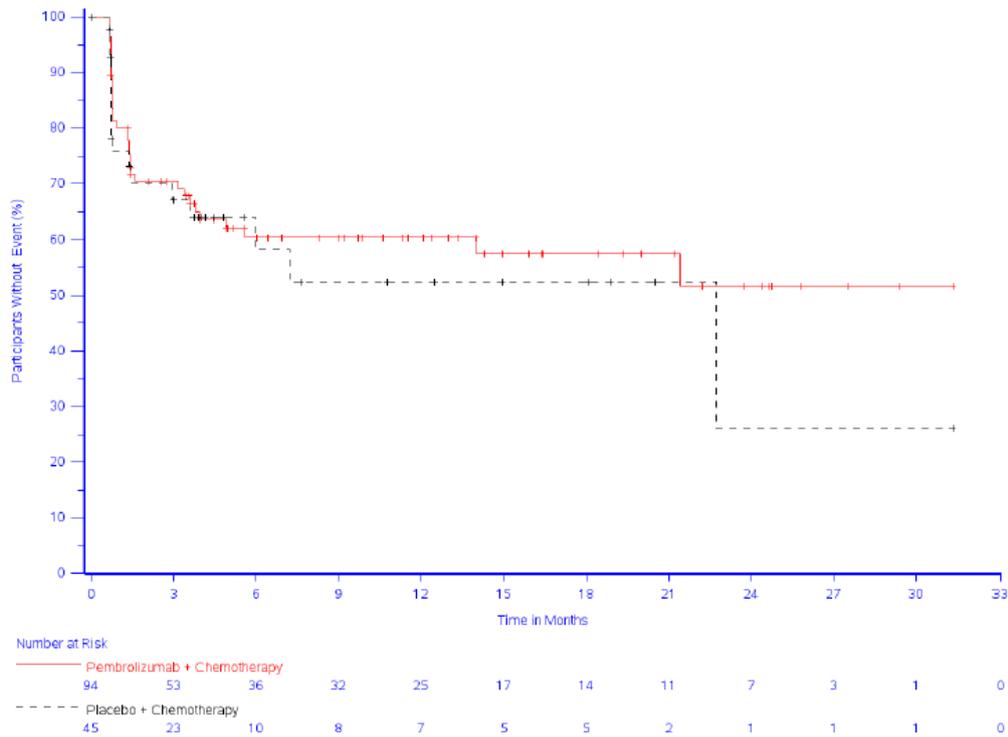


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355

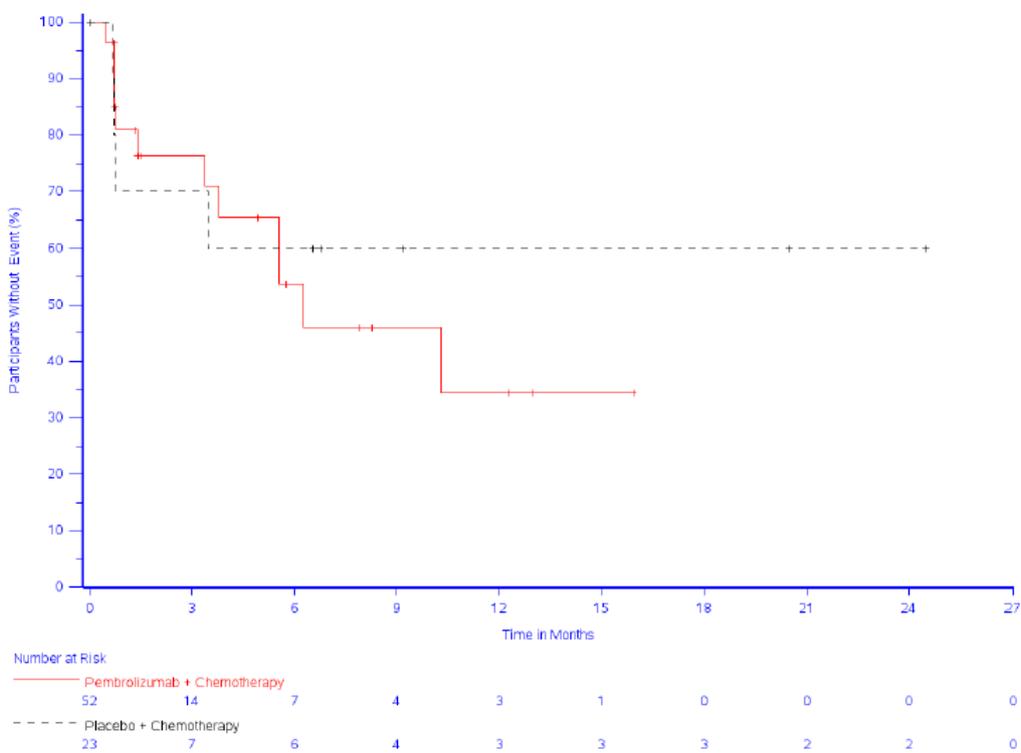


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Sexueller Genuss (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355

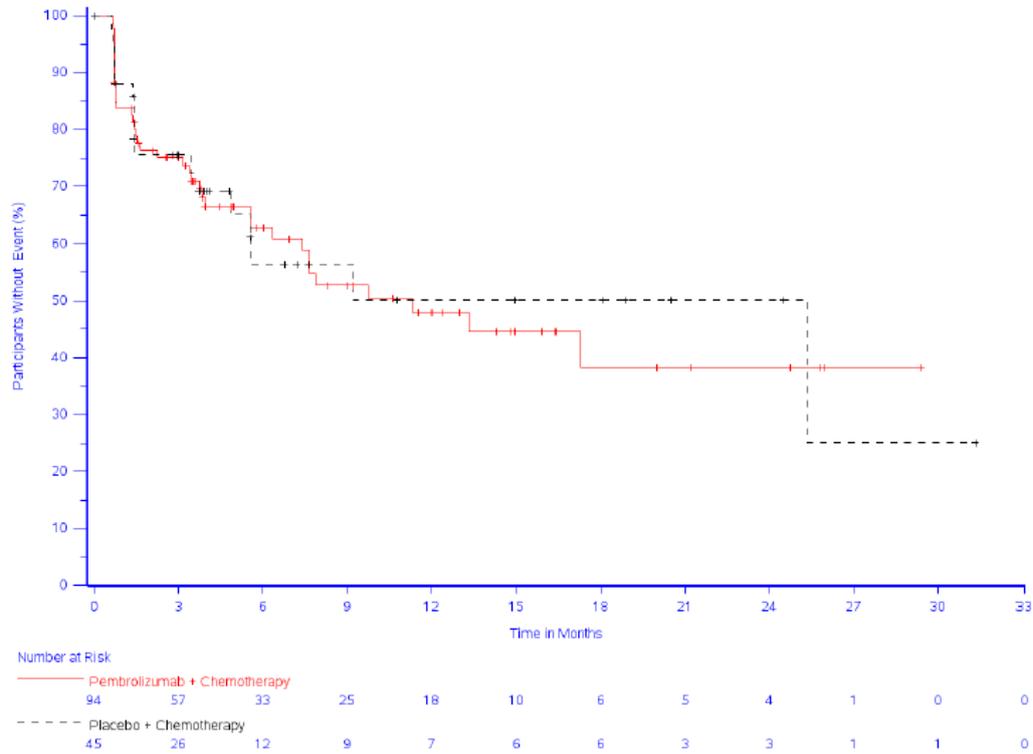


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23) aus der Studie KEYNOTE 355

Endpunkte zu Nebenwirkungen

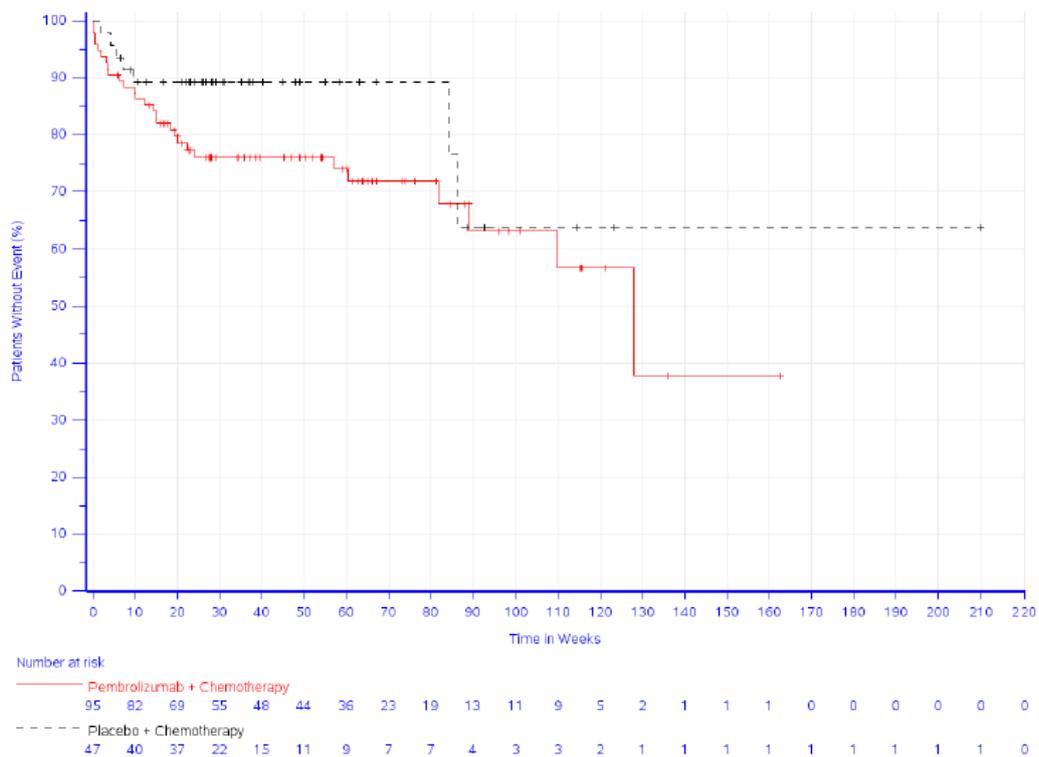


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs aus der Studie KEYNOTE 355

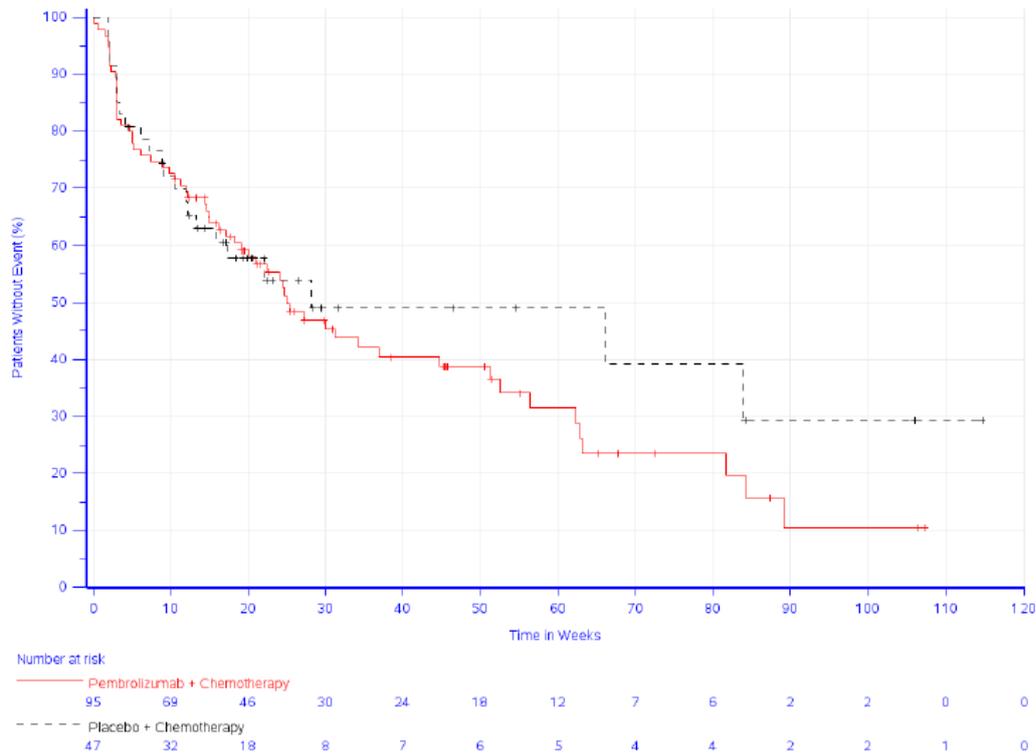


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE 355

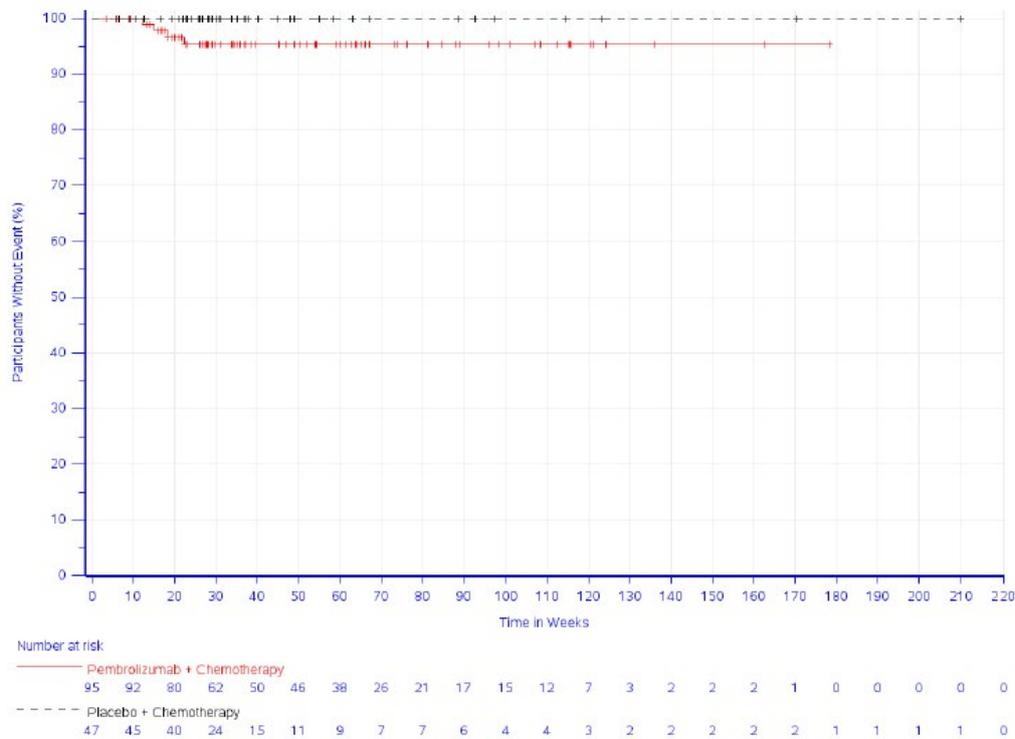


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte SUEs aus der Studie KEYNOTE 355

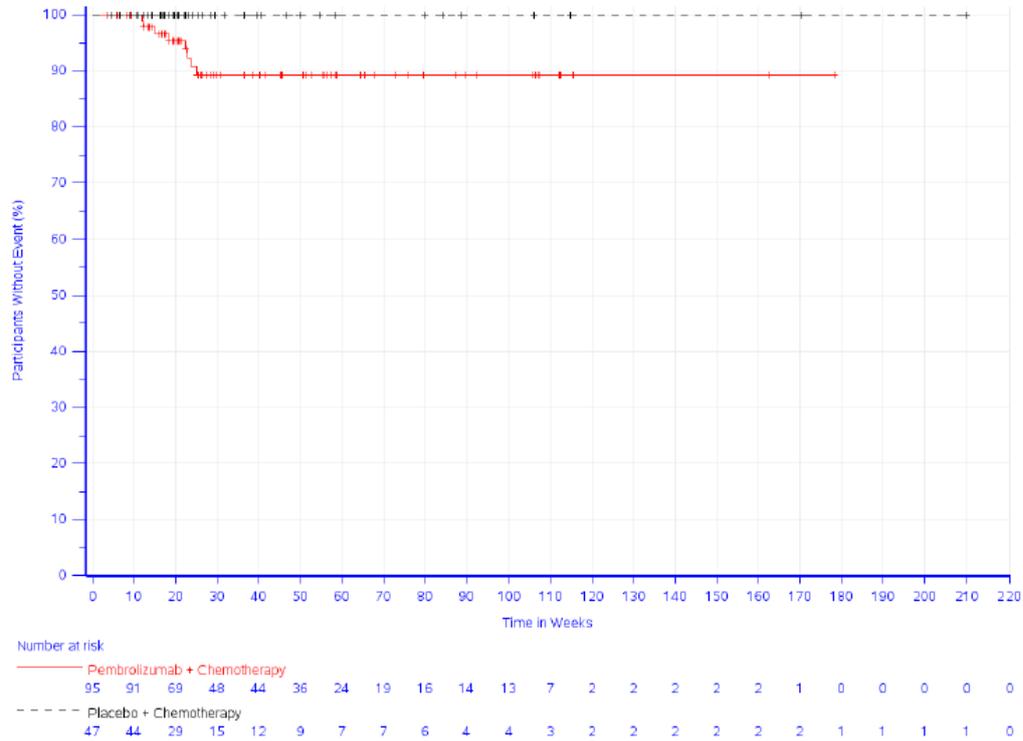


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE 355

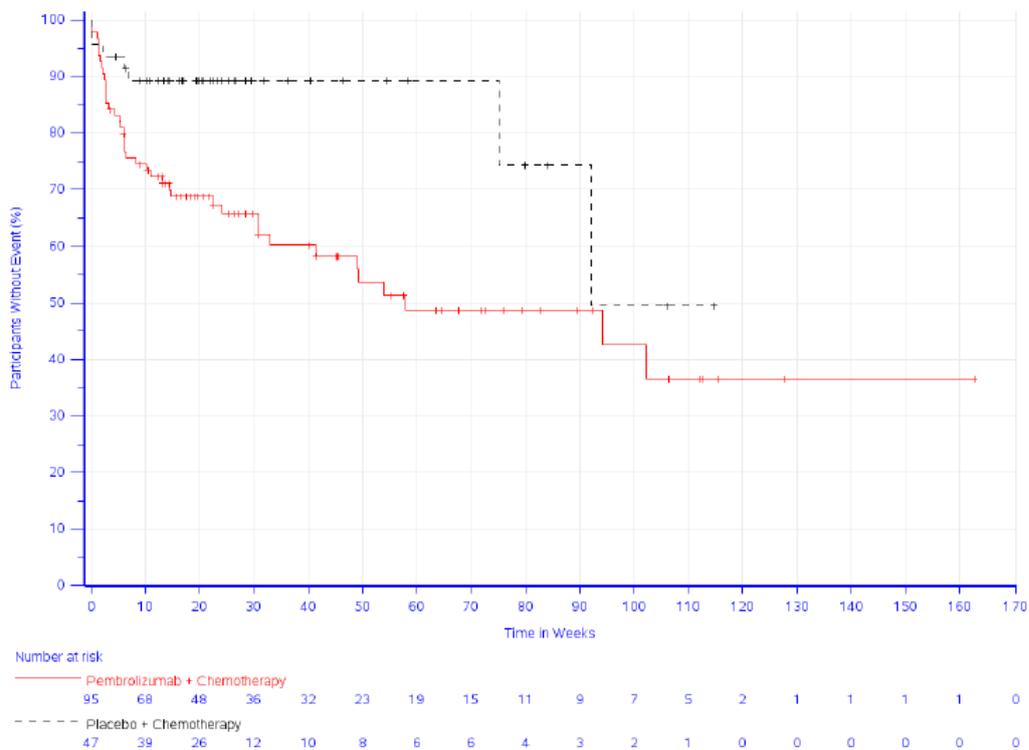


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarrhö (PT, UEs) aus der Studie KEYNOTE 355

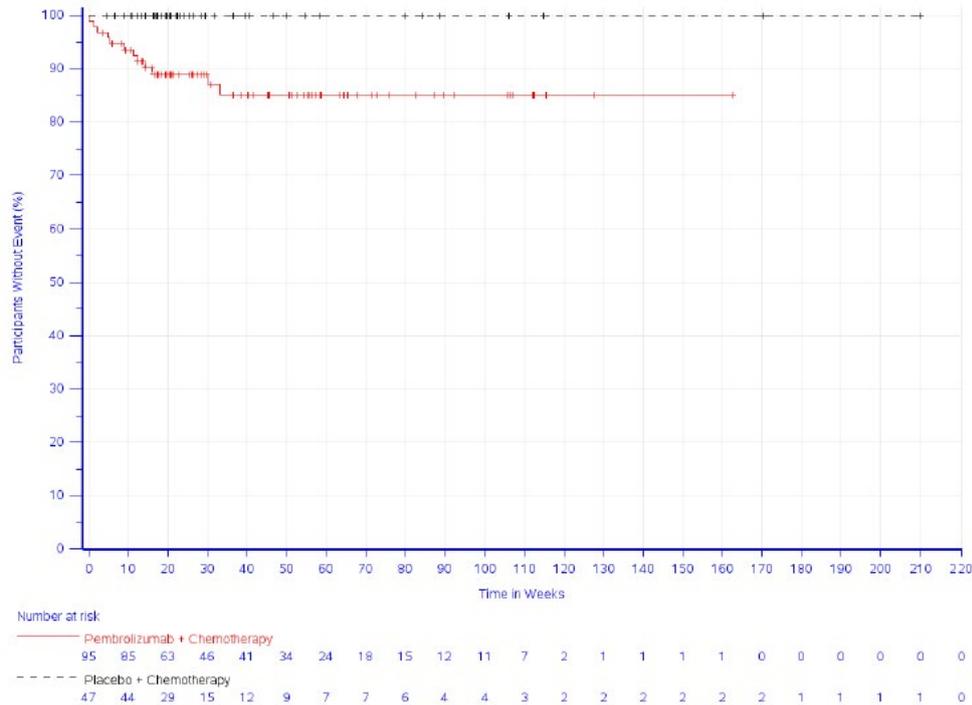


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dysgeusie (PT, UEs) aus der Studie KEYNOTE 355

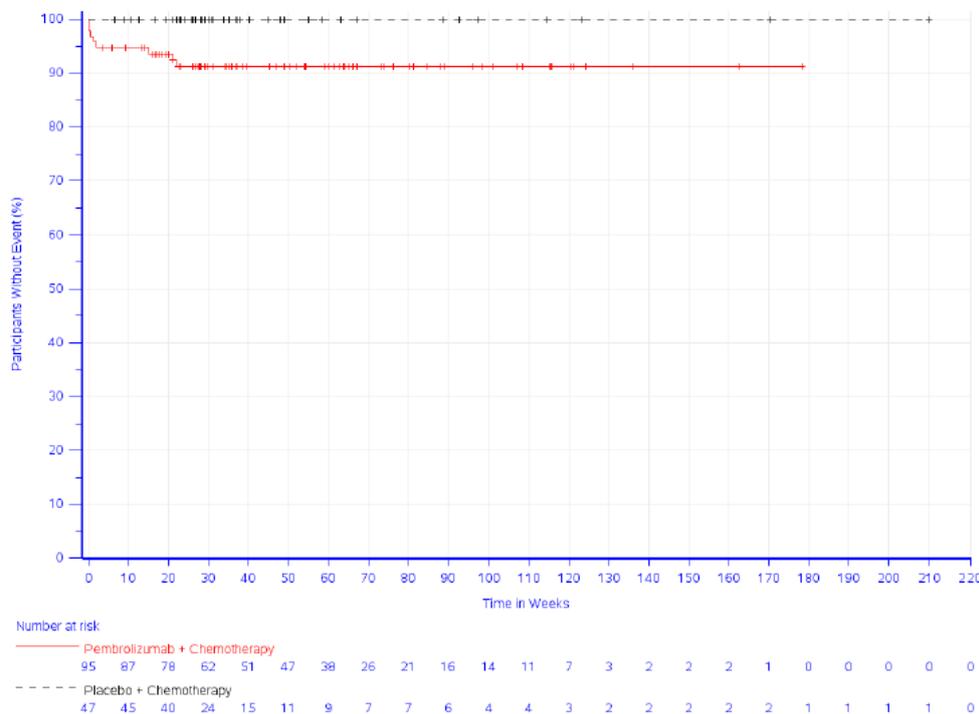


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) aus der Studie KEYNOTE 355

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für 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 (CTCAE-Grad ≥ 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

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^b vs. Placebo + Chemotherapie^b (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N = 95	Placebo + Chemotherapie ^b N = 47
KEYNOTE 355		
Gesamtrate UEs^d	93 (97,9)	45 (95,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	48 (50,5)	23 (48,9)
Anaemie	36 (37,9)	14 (29,8)
Neutropenie	24 (25,3)	11 (23,4)
Herzerkrankungen	11 (11,6)	1 (2,1)
Endokrine Erkrankungen	26 (27,4)	0 (0)
Hypothyreose	20 (21,1)	0 (0)
Augenerkrankungen	22 (23,2)	10 (21,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69 (72,6)	28 (59,6)
Abdominalschmerz	15 (15,8)	3 (6,4)
Verstopfung	21 (22,1)	10 (21,3)
Diarrhoe	41 (43,2)	7 (14,9)
Uebelkeit	33 (34,7)	19 (40,4)
Stomatitis	12 (12,6)	6 (12,8)
Erbrechen	21 (22,1)	6 (12,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	68 (71,6)	30 (63,8)
Asthenie	21 (22,1)	3 (6,4)
Erschöpfung	24 (25,3)	15 (31,9)
Oedem peripher	15 (15,8)	8 (17,0)
Fieber	16 (16,8)	6 (12,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (51,6)	20 (42,6)
Nasopharyngitis	8 (8,4)	5 (10,6)
Infektion der oberen Atemwege	12 (12,6)	4 (8,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (13,7)	3 (6,4)
Untersuchungen	46 (48,4)	19 (40,4)
Alaninaminotransferase erhöht	13 (13,7)	7 (14,9)
Aspartataminotransferase erhöht	15 (15,8)	5 (10,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (10,5)	7 (14,9)
Gewicht erniedrigt	10 (10,5)	1 (2,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	11 (11,6)	6 (12,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36 (37,9)	14 (29,8)
Appetit vermindert	23 (24,2)	8 (17,0)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^b vs. Placebo + Chemotherapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N = 95	Placebo + Chemotherapie ^b N = 47
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	61 (64,2)	26 (55,3)
Arthralgie	27 (28,4)	12 (25,5)
Rueckenschmerzen	10 (10,5)	7 (14,9)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	10 (10,5)	4 (8,5)
Myalgie	10 (10,5)	6 (12,8)
Schmerz in einer Extremitaet	14 (14,7)	10 (21,3)
Erkrankungen des Nervensystems	58 (61,1)	27 (57,4)
Dysgeusie	12 (12,6)	0 (0)
Kopfschmerzen	14 (14,7)	9 (19,1)
Periphere Neuropathie	23 (24,2)	17 (36,2)
Paraesthesie	5 (5,3)	5 (10,6)
Periphere sensorische Neuropathie	14 (14,7)	2 (4,3)
Psychiatrische Erkrankungen	19 (20,0)	9 (19,1)
Schlaflosigkeit	10 (10,5)	5 (10,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (11,6)	3 (6,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	15 (15,8)	1 (2,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	40 (42,1)	19 (40,4)
Husten	23 (24,2)	12 (25,5)
Atemnot	13 (13,7)	3 (6,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	73 (76,8)	31 (66,0)
Alopezie	57 (60,0)	30 (63,8)
Juckreiz	15 (15,8)	4 (8,5)
Ausschlag	16 (16,8)	11 (23,4)
Gefäßerkrankungen	20 (21,1)	10 (21,3)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen aufgetreten sind
b. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen
d. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Chemotherapie^b vs. Placebo + Chemotherapie^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N = 95	Placebo + Chemotherapie ^b N = 47
KEYNOTE 355		
Gesamtrate SUEs ^d	28 (29,5)	7 (14,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (8,4)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (8,4)	3 (6,4)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind b. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen d. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Chemotherapie^b vs. Placebo + Chemotherapie^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N = 95	Placebo + Chemotherapie ^b N = 47
KEYNOTE 355		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)^d	61 (64,2)	23 (48,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (18,9)	8 (17,0)
Anaemie	6 (6,3)	2 (4,3)
Neutropenie	12 (12,6)	6 (12,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (12,6)	1 (2,1)
Diarrhoe	5 (5,3)	1 (2,1)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (5,3)	4 (8,5)
Erschöpfung	1 (1,1)	3 (6,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (10,5)	3 (6,4)
Untersuchungen	16 (16,8)	6 (12,8)
Alaninaminotransferase erhöht	6 (6,3)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	5 (5,3)	1 (2,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (3,2)	3 (6,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (2,1)	3 (6,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (9,5)	2 (4,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (10,5)	3 (6,4)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (6,3)	2 (4,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (5,3)	2 (4,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (5,3)	2 (4,3)
Gefäßerkrankungen	6 (6,3)	1 (2,1)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind b. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen d. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang D Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie^a vs. Placebo + Chemotherapie^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 355					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^c)					
≥ 7 Punkte	94	3,0 [1,4; 3,5] 66 (70,2)	45	2,1 [0,9; 5,6] 27 (60,0)	1,13 [0,71; 1,78]; 0,604
≥ 10 Punkte	94	3,5 [1,9; 5,6] 61 (64,9)	45	2,1 [1,4; 5,6] 27 (60,0)	0,99 [0,62; 1,56]; 0,952
<p>a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</p> <p>b. Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein); zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					