



IQWiG-Berichte – Nr. 1465

**Pembrolizumab  
(Mammakarzinom) –**

**Addendum zum Auftrag A22-63  
(Dossierbewertung)**

**Addendum**

Auftrag: A22-119  
Version: 1.0  
Stand: 25.11.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Pembrolizumab (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A22-63

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

08.11.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-119

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Isabelle Paulußen
- Katharina Hirsch
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter**

Pembrolizumab, Triple-negativer Brustkrebs, Nutzenbewertung, NCT03036488

**Keywords**

Pembrolizumab, Triple Negative Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03036488

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Auswertungen zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23),         zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), und zur gesundheitsbezogenen         Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Zusammenfassung .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>4</b>

**Tabellenverzeichnis**

**Seite**

Tabelle 1: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) –  
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... 3

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
cLDA	constrained Longitudinal Data Analysis
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
SGB	Sozialgesetzbuch
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.11.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-63 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen (mittels constrained Longitudinal Data Analysis [cLDA]) zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- 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
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-BR23

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

In der Nutzenbewertung A22-63 [1] wurde die Studie KEYNOTE 522 zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko herangezogen. Eine ausführliche Beschreibung der Studie KEYNOTE 522 findet sich in der Nutzenbewertung zum Auftrag A22-63 [1].

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) lagen keine geeigneten Daten für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und VAS des EQ-5D) aus der Studie KEYNOTE 522 vor. Die fehlende Eignung ergab sich daraus, dass in den Auswertungen jeweils separat die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase betrachtet wurde und die Ergebnisse der Veränderung zur Baseline der jeweiligen Behandlungsphase dargestellt wurden. Auswertungen über den gesamten Studienverlauf lagen im Dossier nicht vor.

### 2.1 Auswertungen zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)

#### Vom pU nachgereichte Auswertungen nicht geeignet

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Auswertungen mittels cLDA für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 sowie für die VAS des EQ-5D über den Studienverlauf über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 vorgelegt [3].

Es ist anzumerken, dass die vorgelegten Analysen den Vergleich von Beginn der neoadjuvanten Behandlungsphase und Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase umfassen. Daher können aus den vom pU vorgelegten Daten lediglich Aussagen über ca. 1 Jahr Behandlungsdauer und nicht über den gesamten Studienverlauf bis 2 Jahre nach Randomisierung abdecken.

Die vom pU vorgelegten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind nicht interpretierbar. Grund hierfür sind die insgesamt stark sinkenden Rücklaufquoten der Fragebogen im Beobachtungsverlauf (zu Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase lediglich ca. 57 % im Interventionsarm bzw. 64 % im Kontrollarm). Insbesondere das Absinken der Rücklaufquoten zwischen der letzten Visite unter neoadjuvanter Behandlung (ca. 79 % im Interventionsarm bzw. 81 % im Kontrollarm) und der ersten Visite unter adjuvanter Behandlung (ca. 64 % im Interventionsarm bzw. 74 % im Kontrollarm) ist von besonderer Relevanz. Insgesamt ist aufgrund der hohen Ausfallraten, die bereits zu Beginn der adjuvanten Phase bestehen und sich im weiteren Verlauf weiter erhöhen, sowie der zwischen den Behandlungsarmen differenziellen Rücklaufquoten nicht davon auszugehen, dass diese zufällig aufgetreten sind. Somit wird in der vorliegenden



Datenkonstellation auch nicht davon ausgegangen, dass die den vorgelegten Auswertungen zugrundeliegende Annahme eines Missing at random erfüllt ist.

## 2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) aus der Dossierbewertung A22-63 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-63 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung	eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie KEYNOTE 522 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie lediglich ein männlicher Patient eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> sowie auf männliche Patienten übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.10.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-63\\_pembrolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-63_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/847/#dossier>.
3. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1430: Pembrolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/847/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].