

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (in Kombination mit Chemotherapie [neoadjuvant] gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie [adjuvant]) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.06.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die 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 (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko.

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 (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant)

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|--|
| erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung | eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung ^c gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird im Rahmen einer klinischen Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet in der neoadjuvanten Phase ein sequenzielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, als Komparator als geeignet erachtet. Die Durchführung eines Anthrazyklinhaltigen Chemotherapieprotokolls ist gemäß G-BA unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien. Die Wirkstoffe Paclitaxel und Cyclophosphamid sind zwar für die adjuvante Therapie, jedoch nicht explizit für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen, werden jedoch in Leitlinien für die neoadjuvante Therapie empfohlen. Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | |

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie zunächst eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt, diese dann vor Dossiereinreichung am 08.06.2022 aktualisiert und eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation festgelegt. Auf Basis der ersten Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA operationalisiert der pU diese als neoadjuvante Therapie mit Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid, sowie beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, in der adjuvanten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU benennt ein für alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation einheitliches Chemotherapieschema ohne zu begründen, inwiefern dieses Chemotherapieschema für alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation gleichermaßen geeignet ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 522 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation Placebo zur adjuvanten Behandlung. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem, nicht metastasiertem TNBC mit hohem Rezidivrisiko, die keine vorherige Behandlung in diesem TNBC-Stadium 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 mit bedeutsamer kardiovaskulärer Erkrankung innerhalb der vorangegangenen 6 Monate waren von der Studie ausgeschlossen.

In der Studie KEYNOTE 522 wurden insgesamt 1174 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) (N = 784) oder zu einer Behandlung mit Placebo + Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) (N = 390) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Carboplatin-Therapieschema (alle 3 Wochen vs. einmal wöchentlich).

Die Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) im Interventionsarm entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die neoadjuvante Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte in beiden Studienarmen zunächst in 4 Zyklen à 3 Wochen mit Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von weiteren 4 Zyklen à 3 Wochen mit Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid.

Während für den Interventionsarm der Studie KEYNOTE 522 aufgrund der Zulassung von Pembrolizumab davon auszugehen ist, dass die in der neoadjuvanten Phase in diesem Arm eingesetzte Therapie aus Pembrolizumab + Chemotherapie insgesamt zugelassen ist, trifft dies für den Kontrollarm allerdings nicht zu. Das im Kontrollarm eingesetzte Chemotherapieschema enthielt Carboplatin, das in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen ist. Zudem wurden weitere Wirkstoffe in der Chemotherapie eingesetzt, die für die neoadjuvante Behandlung nicht explizit zugelassen sind. Die Einschätzung zur Gabe von Carboplatin und Paclitaxel sowie weitere Unsicherheiten bezüglich der Behandlung im Kontrollarm werden im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte bis zum Abschluss des 17. Zyklus oder bis zur Krankheitsprogression in der neoadjuvanten Phase bzw. bis zum Auftreten eines Rezidivs in der adjuvanten Phase, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität, der Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes für einen Therapieabbruch, dem Rückzug der Einwilligung, Lost to Follow-up oder Tod. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 522 sind die pathologische Komplettremission und das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation festgelegt.

Einsatz eines einheitlichen Chemotherapieschemas in der neoadjuvanten Behandlung

In der Studie KEYNOTE 522 erhielten alle Patientinnen und Patienten ein einheitliches Chemotherapieschema.

In den verschiedenen Leitlinien wird jedoch kein konkretes / einheitliches Chemotherapieschema zur Behandlung für die neoadjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit TNBC genannt, sondern es liegen verschiedene Empfehlungen für sequenzielle Chemotherapieschemata vor – sowohl bezogen auf die einzusetzenden Wirkstoffe als auch auf die Reihenfolge und Dosierung der Wirkstoffgabe. Auch bestehen zwischen den Leitlinien teilweise deutliche Unterschiede in den Therapieempfehlungen. Dabei ist anzumerken, dass das

in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzte Chemotherapieschema lediglich in der AGO-Leitlinie (mit abweichender Carboplatin-Dosierung) aufgeführt wird. In anderen Leitlinien (S3-Leitlinie, DGHO Leitlinie, NCCN Leitlinie) wird dieses Chemotherapieschema nicht genannt.

Unklar ist, ob die in den Leitlinien empfohlenen unterschiedlichen Chemotherapieschemata für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen geeignet sind bzw. nach welchen Kriterien die Therapieentscheidung für ein konkretes Chemotherapieschema getroffen wird. Somit ist fraglich, ob das in der Studie eingesetzte Chemotherapieschema für die in der Studie KEYNOTE 522 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapie darstellt. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe in der neoadjuvanten Behandlungsphase hätte man der Prüferin oder dem Prüfer in der Studie somit gegebenenfalls mehrere mögliche Chemotherapieschemata zur Auswahl zur Verfügung stellen müssen.

Gabe von Carboplatin

Carboplatin ist weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation des Mammakarzinoms zugelassen. Der pU argumentiert mit Verweis auf verschiedene randomisierte Studien und Leitlinien zur neoadjuvanten Behandlung des TNBC, dass die Verbesserung der pathologischen Komplettremissions-(pCR)-Raten, die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens die Hinzunahme von Carboplatin zur Standard-Chemotherapie bei TNBC-Patientinnen und Patienten rechtfertige, insbesondere bei TNBC-Patienten, die ein Hochrisikokollektiv darstellen.

Ein carboplatinhaltiges Chemotherapieschema in der neoadjuvanten Behandlung des TNBC wird nur in der AGO-Leitlinie empfohlen – mit abweichender Carboplatin-Dosierung zur in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzten Dosierung. In anderen Leitlinien ist das eingesetzte Chemotherapieschema für die vorliegende Indikation nicht aufgeführt oder es wird aufgeführt, der Einsatz von Carboplatin allerdings kritisch eingeschätzt. Der Einsatz von Carboplatin wird von der European Medicines Agency (EMA) sowie in den Leitlinien kontrovers diskutiert, da sich bei der Carboplatin-Gabe zwar eine erhöhte pCR-Rate zeige, allerdings ohne konsistente Verbesserung des ereignisfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens und zudem auf Kosten einer schlechteren hämatologischen Toxizität.

Insgesamt gibt es bisher keinen Konsens über die Einbeziehung von Carboplatin in der neoadjuvanten Therapie des TNBC. Es ist unklar, inwieweit sich der Einsatz von Carboplatin auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt.

Dosierung von Paclitaxel

Paclitaxel ist zwar für die neoadjuvante Therapie nicht zugelassen, in den Leitlinien finden sich jedoch Empfehlungen, dass – sofern eine postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist – diese bevorzugt neoadjuvant eingesetzt werden sollte.

Für die adjuvante Kombinationstherapie ist Paclitaxel laut Fachinformation in einer Dosierung von 175 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) alle 3 Wochen zugelassen. In der Studie KEYNOTE 522 wird Paclitaxel (neoadjuvant) wöchentlich in einer Dosierung von 80 mg/m^2 KOF in Kombination mit Carboplatin eingesetzt.

Der pU verweist auf den klinischen Alltag sowie die nationalen und internationalen Leitlinien, wonach die in der KEYNOTE 522 verwendete dosisdichte, wöchentliche Gabe mit 80 mg/m^2 KOF gegenüber der 3-wöchentlichen Dosierung bevorzugt werde. Nach Angaben des pU kann mit der wöchentlichen Paclitaxel-Gabe von 80 mg/m^2 KOF ein verlängertes Gesamtüberleben bei gleichzeitig geringerer Toxizität erreicht werden.

Die Aussagen des pU lassen sich in den von ihm zitierten Studien nicht wiederfinden. In diesen wird zwar Paclitaxel in einer wöchentlichen Dosierung von 80 mg/m^2 KOF eingesetzt, allerdings ohne einen Vergleich zu einer Dosierung von 175 mg/m^2 KOF alle 3 Wochen durchzuführen. In den vom pU zitierten Leitlinien (NCCN, AGO) gibt es keine einheitliche Empfehlung, dass eine wöchentliche Gabe mit 80 mg/m^2 KOF zu bevorzugen ist bzw. einen Vorteil in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben hat.

Es ist unklar, inwieweit sich die wöchentliche Paclitaxel-Gabe in einer Dosierung von 80 mg/m^2 KOF (im Vergleich zur 3-wöchentlichen Gabe von 175 mg/m^2 KOF) auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt.

Eingeschränkte Aussagesicherheit

Es ist unklar, inwieweit sich die Vorgabe eines für die Patientinnen und Patienten einheitlichen Chemotherapiechemas in der Studie sowie die nicht zulassungskonforme Gabe von Carboplatin und Paclitaxel auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt. Aufgrund dieser Unsicherheiten ist die Aussagesicherheit der Studie herabgestuft.

Umsetzung des beobachtenden Abwartens in der adjuvanten Behandlung

Nachsorgeuntersuchungen

Die adjuvante Phase der Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet.

Die in der Studie KEYNOTE 522 durchgeführten Untersuchungen bilden die Leitlinienempfehlungen nicht vollständig ab. Insbesondere ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen, dass regelmäßige Mammografien oder ergänzende Mammasonografien erfolgt sind. Dies hat zur Folge, dass Rezidive eventuell später erkannt werden. Auch wenn Auswirkungen auf den Endpunkt Rezidive nicht zu erwarten sind, ist diese Abweichung für die Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben von Bedeutung. Eine spätere Erfassung von Rezidiven hat zur Folge, dass die Patientinnen und Patienten ggf. infrage kommende Folgetherapien später erhalten. Dies wird bei der Interpretation der Ergebnisse für diesen Endpunkt berücksichtigt.

Abgesehen von dieser Unsicherheit und trotz der beschriebenen Abweichungen von den Leitlinienempfehlungen wird das Untersuchungsregime in der adjuvanten Phase der Studie KEYNOTE 522 insgesamt als eine hinreichende Annäherung an das beobachtende Abwarten angesehen.

Einsatz von postoperativer Strahlentherapie

Es ist anzumerken, dass in der Studie KEYNOTE 522 – sofern indiziert – eine postoperative Strahlentherapie bei Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen durchgeführt werden konnte. Diese war entsprechend dem Behandlungsstandard der jeweiligen Studienzentren zulässig, z. B. bei brusterhaltender Operation, großem Primärtumor sowie bei Patientinnen und Patienten mit positiven Lymphknoten. Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen in den Leitlinien.

Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten eine postoperative Strahlentherapie erhielten. Dem European Assessment Report (EPAR) ist jedoch zu entnehmen, dass dies 54 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms bzw. 64 % des Vergleichsarms waren. In der Studie KEYNOTE 522 wurden in beiden Behandlungsarmen jeweils ca. 45 % der Patientinnen und Patienten brusterhaltend operiert, über 50 % der Patientinnen und Patienten wiesen eine Lymphknotenbeteiligung auf. Es liegen somit keine Anzeichen dafür vor, dass der Einsatz der Strahlentherapie bei den Patientinnen und Patienten nicht leitlinienkonform erfolgt ist. Die in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzte Strahlentherapie in der adjuvanten Behandlung wird daher als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie akzeptiert.

Datenschnitte und Auswertungen

Die Studie KEYNOTE 522 ist noch laufend. Bisher wurden 5 von 8 geplanten Datenschnitten durchgeführt.

Der pU legt in Modul 4 A die Ergebnisse des 4. Datenschnitts und damit nicht die zum aktuellsten 5. Datenschnitt vor. Dies begründet der pU in Modul 4 A damit, dass die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben nicht unterschritten wurde und deshalb dieser Datenschnitt nicht ausgewertet wurde. In dem separaten Dokument, das der pU als Hinweis für den Studienbericht des 4. Datenschnitts übermittelt hat, wird erläutert, dass ein externes Data Monitoring Committee (eDMC) die Ergebnisse des 5. Datenschnitts zur Wirksamkeit und Sicherheit am 23.05.2022 begutachtet hat. Das eDMC habe empfohlen, die Studie wie geplant bis zum nächsten Datenschnitt weiterzuführen. Da die Nullhypothese für das Gesamtüberleben nicht abgelehnt werden konnte, solle das gesamte Studienteam des pU verblindet gegenüber den Ergebnissen dieses Datenschnitts bleiben. Die Studie solle verblindet weitergeführt werden bis die Nullhypothese für das Gesamtüberleben abgelehnt werden könne und das eDMC daher die Entblindung empfehle oder der finale Datenschnitt erfolge.

Die fehlende Darstellung der Ergebnisse des 5. Datenschnitts ist nicht sachgerecht. Die vom pU hierfür in Modul 4 A angeführte Begründung einer nicht erreichten Signifikanzschwelle für

den Endpunkt Gesamtüberleben im 5. Datenschnitt ist nicht stichhaltig. Auch der im Hinweisdokument zum Studienbericht genannte Punkt, die Studie verblindet weiterzuführen, ist nicht verständlich, da es bereits veröffentlichte Auswertungen für alle Endpunkte, also auch zum Gesamtüberleben, für den vorherigen 4. Datenschnitt gibt. Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für alle der für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen. Solche Auswertungen liegen gemäß den Angaben in dem separaten Hinweisdokument zum Studienbericht zum 5. Datenschnitt auch bereits vor.

Insgesamt begründet der pU nicht ausreichend, weshalb die Daten für den 5. Datenschnitt nicht vorgelegt werden. Das Dossier des pU ist somit inhaltlich unvollständig. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden in der konkreten Situation ersatzweise die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse des 4. Datenschnitts herangezogen. In der vorliegenden Datenkonstellation wird nicht vermutet, dass sich im 5. Datenschnitt relevant unterschiedliche Ergebnisse ergeben. Das Fehlen der Ergebnisse für den 5. Datenschnitt wird bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 522 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Rezidive und brusterhaltende Operation ebenfalls als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und weitere spezifische UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) liegen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt Rezidive über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben dargestellt. Beide Auswertungen umfassen jeweils die Ereignisse lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert, lokale Progression, die eine Operation verhindert, positiver Resektionsrand bei der letzten Operation, Lokalrezidiv, Fernrezidiv, Fernmetastasen, zweiter primärer Tumor und Tod unabhängig von der Ursache.

Ergebnis

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) für diesen Endpunkt.

Brusterhaltende Operation

Für den Endpunkt brusterhaltende Operation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie

(neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant).

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs), Endokrine Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs), Endokrine Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der 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 in Kombination mit Chemotherapie zur

neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte für die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von geringem bis erheblichem Ausmaß und für die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß. Die beobachteten Effekte für die Nebenwirkungen beziehen sich jedoch ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (Zeitraum der Behandlung zuzüglich maximal 90 Tage).

Zudem liegen keine geeigneten Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Zusätzlich ist das vom pU vorgelegte Dossier aufgrund der fehlenden Darstellung der Ergebnisse zum aktuellsten Datenschnitt der Studie KEYNOTE 522 allerdings als inhaltlich unvollständig einzustufen.

In der Gesamtschau führt dies dazu, dass für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten nicht belegt ist.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant).

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

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | 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 ^b |
| a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 ≥ 2 sowie auf männliche Patienten übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss | | |

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