



IQWiG-Berichte – Nr. 1430

Pembrolizumab (Mammakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-63
Version: 1.0
Stand: 29.09.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.06.2022

Interne Auftragsnummer

A22-63

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

- Volker Heilmann, Praxis Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabelle Paulußen
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Mattea Patt
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Pembrolizumab, Triple-negativer Brustkrebs, Nutzenbewertung, NCT03036488

Keywords

Pembrolizumab, Triple Negative Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03036488

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Pembrolizumab ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, plus Anhänge in Teil I. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis.....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung	I.18
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.20
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.20
I 3.2 Studiencharakteristika	I.21
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.40
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.40
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.44
I 4.3 Ergebnisse	I.46
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.52
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.53
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.53
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.57
I 6 Literatur	I.60
I Anhang A Suchstrategien	I.64
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven	I.65
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.67
I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und schwerer immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	I.79
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.82

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant)	I.7
Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant)	I.18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant).....	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant).....	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)	I.24
Tabelle 8: Ursprünglich geplante Datenschnitte der Studie KEYNOTE 522	I.31
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant).....	I.33
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)	I.35
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)	I.37
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant).....	I.38
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)	I.41
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)	I.44
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)	I.47

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)	I.54
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich zu Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant).....	I.57
Tabelle 18: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.58
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant).....	I.68
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant).....	I.75
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant).....	I.76
Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)	I.78
Tabelle 23: Immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)	I.79
Tabelle 24: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)	I.81
Tabelle 25: Immunvermittelte schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant).....	I.81

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 522)	I.65
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Ereignisfreien Überleben (Studie KEYNOTE 522).....	I.66

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
AUC	Area under the Concentration-Time Curve
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eDMC	externes Data Monitoring Committee
EFS	ereignisfreies Überleben
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pCR	pathologische Komplettremission
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)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNBC	Triple-negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 Chemotherapie-schemas 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
<p>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</p>		

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

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 23.05.2022)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.04.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.04.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 04.07.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
KEYNOTE 522	ja	ja	nein	ja [1,2]	ja [3,4]	ja [5-7]
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. 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						

In die vorliegende Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 522 eingeschlossen. In der Studie KEYNOTE 522 wurde Placebo in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant)

ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet (siehe Abschnitt I 3.2). Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 522	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem ^b triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne vorherige Behandlung des lokal fortgeschrittenen TNBC ▪ mit ECOG-PS 0 oder 1 	Interventionsarm ^c (N = 784) Vergleichsarm ^d (N = 390)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: 17 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression in der neoadjuvanten Phase bzw. Rezidiv in der adjuvanten Phase, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes für Therapieabbruch, Rückzug der Einwilligung, Lost to Follow-up oder Tod Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Rückzug der Einwilligung	177 Studienzentren in Australien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Süd-Korea, Taiwan, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 03/2017–laufend Datenschnitte ^f : 1. Datenschnitt: 24.09.2018 4. Datenschnitt: 23.03.2021 5. Datenschnitt ^g : 23.03.2022	primär: pathologische Komplettremission, EFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. 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>b. Gemäß Studienunterlagen sind davon auch Patientinnen und Patienten mit frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko umfasst (Stadium II und Stadium III).</p> <p>c. Pembrolizumab + Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid) neoadjuvant / Pembrolizumab adjuvant.</p> <p>d. Placebo + Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid) neoadjuvant / Placebo adjuvant.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>f. Der 1. Datenschnitt wurde durchgeführt nachdem die ersten 500 randomisierten Patientinnen oder Patienten etwa 6 Monate eine neoadjuvante Therapie erhalten haben und die Tumoresektion stattgefunden hat. Der 2. Datenschnitt wurde ca. 2 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten durchgeführt. Bis 2024 soll jeweils nach einem Jahr ein neuer Datenschnitt durchgeführt werden. Der finale Datenschnitt ist vorgesehen, sobald ca. 327 Ereignisse des Endpunkts ereignisfreies Überleben auftraten.</p> <p>g. Der pU legt in Modul 4 A die Ergebnisse des 4. Datenschnitts und damit nicht die Ergebnisse des aktuellsten 5. Datenschnitts vor. Als Begründung führt der pU an, dass die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben nicht unterschritten wurde. Laut eines separaten Hinweisdokuments des pU zum Studienbericht hat 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 verblindet weiterzuführen bis die Nullhypothese für das Gesamtüberleben abgelehnt werden könne (weitere Erläuterung hierzu im Fließtext).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EFS: ereignisfreies Überleben; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom, UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 522	<p>Neoadjuvante Therapie: 8 Zyklen: Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus</p> <p>+ Chemotherapie</p> <p><u>Chemotherapie im Interventions- und Vergleichsarm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 Zyklen: Paclitaxel 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus + Carboplatin AUC 5 i. v. an Tag 1 oder AUC 1,5 i. v. an Tag 1, 8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus <p>gefolgt von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 Zyklen: Doxorubicin 60 mg/m² KOF oder Epirubicin 90 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus + Cyclophosphamid 600 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus <p>Operation: 3–6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Phase</p> <p>Adjuvante Therapie (9 Zyklen, Start 30-60 Tage nach Operation):</p>	<p>8 Zyklen: Placebo i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus</p> <p>+ Chemotherapie</p>
	<p>Therapieanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab / Placebo: Unterbrechung bei verschiedenen immunvermittelten UEs des CTCAE-Grad 2 (teilweise auch CTCAE-Grad 3); Therapieabbruch bei schweren immunvermittelten oder infusionsbedingten UEs; bei Abbruch von Pembrolizumab / Placebo konnte die Chemotherapie weitergegeben werden (keine Wiederaufnahme von Pembrolizumab / Placebo in der adjuvanten Phase) ▪ Chemotherapie: abhängig von UE und Schweregrad Dosisanpassungen, Unterbrechung oder Therapieabbruch bei Toxizität; beim Abbruch von Paclitaxel musste auch Carboplatin abgebrochen werden; beim Abbruch von Doxorubicin / Epirubicin oder Cyclophosphamid musste auch Pembrolizumab / Placebo (neoadjuvant) abgebrochen werden (folgend Operation und adjuvante Therapie); beim Abbruch von Carboplatin konnte die übrige Behandlung wie geplant weitergeführt werden. 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie, gezielte Therapie oder Bestrahlung innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ postoperative Bestrahlung gemäß dem Behandlungsstandard des jeweiligen Landes, z. B. bei größerem Primärtumor, nach brusterhaltender Operation oder bei Lymphknotenbefall ▪ Kortikosteroide oral oder i. v. und andere antiinflammatorische Mittel zur Behandlung von immunvermittelten UEs ▪ zur Prophylaxe von Nebenwirkungen der Chemotherapie (Neutropenie): G-CSF (Filgrastim, Pegfilgrastim) ▪ symptomatische Therapie^a bei mit Pembrolizumab assoziierten Infusionsreaktionen ▪ weitere Therapien, die für das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten notwendig sind, nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes und lokalem Standard <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immuntherapien und Chemotherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert sind ▪ andere klinische Prüfmedikationen, die nicht im Protokoll vordefiniert sind ▪ Strahlentherapie (ausgenommen postoperativ entsprechend der Standardbehandlung des jeweiligen Landes) ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studie ▪ Glukokortikoide (außer zur Behandlung immunvermittelter UEs oder als Prämedikation der im Protokoll spezifizierten Wirkstoffe der Chemotherapie) 	
	<p>a. z. B. NSAIDs, Antihistaminika, Narkotika, Acetaminophen</p> <p>AUC: Area under the Concentration-Time Curve; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Die Studie KEYNOTE 522 ist 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, nicht metastasiertem TNBC mit hohem Rezidivrisiko, die keine vorherige Behandlung in diesem TNBC-Stadium erhalten hatten. Gemäß Studienunterlagen waren auch Patientinnen und Patienten mit frühem TNBC von der Studienpopulation umfasst. 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 [8]. Übereinstimmend mit der Zulassung waren Pembrolizumab-Dosisanpassungen nicht erlaubt. Bei Abbruch von Pembrolizumab / Placebo konnte die Chemotherapie weitergegeben werden.

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. Bei Abbruch von Paclitaxel musste auch Carboplatin abgebrochen werden; während bei Abbruch von Carboplatin die Behandlung wie geplant weitergeführt werden konnte. Wurde Doxorubicin bzw. Epirubicin oder Cyclophosphamid abgebrochen, musste auch die Behandlung mit Pembrolizumab bzw. Placebo abgebrochen werden.

Das in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzte Chemotherapieschema ist in Tabelle 7 dargestellt. 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 [8], trifft dies für den Kontrollarm allerdings nicht zu. Das im Kontrollarm eingesetzte Chemotherapieschema enthielt Carboplatin, das in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen ist [9]. Zudem wurden weitere Wirkstoffe in der Chemotherapie eingesetzt, die für die neoadjuvante Behandlung nicht explizit zugelassen sind [10-13] (siehe Tabelle 7). Die Einschätzung zur Gabe von Carboplatin und Paclitaxel sowie weitere Unsicherheiten bezüglich der Behandlung im Kontrollarm werden im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

In beiden Behandlungsarmen konnte postoperativ eine Strahlentherapie eingesetzt werden, sofern diese indiziert war. In diesem Fall wurde die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo entweder gleichzeitig mit der Strahlentherapie oder 2 Wochen nach der Strahlentherapie begonnen.

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 Prüferin oder des Prüfers 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 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.

Im Vergleichsarm (wie auch im Interventionsarm) der Studie KEYNOTE 522 wurde als Chemotherapie in der neoadjuvanten Phase Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid über 4 Zyklen eingesetzt (siehe Tabelle 7).

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 [14-18], 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 Carboplatindosierung) aufgeführt wird [16]. In anderen Leitlinien (S3-Leitlinie, DGHO Leitlinie, NCCN Leitlinie) wird dieses Chemotherapieschema nicht genannt [14,15,18].

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.

Es ist unklar, inwieweit sich die Vorgabe eines für die Patientinnen und Patienten einheitlichen Chemotherapieschemas in der Studie auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt. In der Gesamtschau mit den weiteren, nachfolgend genannten Unsicherheiten

bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 522, wird die Aussagesicherheit der Studie herabgestuft.

Gabe von Carboplatin

Carboplatin ist weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation des Mammakarzinoms zugelassen [9]. Der pU argumentiert mit Verweis auf verschiedene randomisierte Studien und Leitlinien zur neoadjuvanten Behandlung des TNBC [16,19-25], 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 [16] empfohlen – mit abweichender Carboplatin-Dosierung zur in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzten Dosierung (Area under the Concentration-Time Curve 6 [AUC 6] anstelle von AUC 5). In anderen Leitlinien ist das eingesetzte Chemotherapieschema für die vorliegende Indikation nicht aufgeführt [14,15] oder es wird aufgeführt, der Einsatz von Carboplatin allerdings kritisch eingeschätzt [18].

Der Einsatz von Carboplatin wird von der European Medicines Agency (EMA) [7] sowie in den Leitlinien [14,15,18,26] 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. Die EMA bezieht sich dabei unter anderem auf 2 Metaanalysen [27,28], in denen die platinbasierte neoadjuvante Chemotherapie bei TNBC-Patientinnen und Patienten untersucht wird. Beide Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass aufgrund der kontroversen Ergebnisse weitere Daten – insbesondere Langzeitdaten – erforderlich sind, um den Stellenwert von Carboplatin in dem neoadjuvanten Therapiesetting zu klären.

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. In der Gesamtschau mit den weiteren Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 522, wird die Aussagesicherheit der Studie herabgestuft.

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 [14].

Für die adjuvante Kombinationstherapie ist Paclitaxel laut Fachinformation in einer Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 3 Wochen zugelassen [10]. In der Studie

KEYNOTE 522 wird Paclitaxel (neoadjuvant) wöchentlich in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF in Kombination mit Carboplatin eingesetzt.

Der pU verweist auf den klinischen Alltag sowie die nationalen und internationalen Leitlinien [18,19,22-24,29], wonach die in der KEYNOTE 522 verwendete dosisdichte, wöchentliche Gabe mit 80 mg/m² KOF gegenüber der 3-wöchentlichen Dosierung bevorzugt werde. Nach Angaben des pU kann mit der wöchentlichen Paclitaxel-Gabe von 80 mg/m² 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/m² KOF eingesetzt, allerdings ohne einen Vergleich zu einer Dosierung von 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen durchzuführen. In den vom pU zitierten Leitlinien (NCCN, AGO [16,18]) gibt es keine einheitliche Empfehlung, dass eine wöchentliche Gabe mit 80 mg/m² 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/m² KOF (im Vergleich zur 3-wöchentlichen Gabe von 175 mg/m² KOF) auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt. In der Gesamtschau mit den weiteren Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 522, wird die Aussagesicherheit der Studie herabgestuft.

Eingeschränkte Aussagesicherheit

Es ist unklar, inwieweit sich die Vorgabe eines für die Patientinnen und Patienten einheitlichen Chemotherapieschemas 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. Dies wird im Folgenden erläutert.

Für alle Patientinnen und Patienten, die die adjuvante Behandlung nicht begonnen haben, die die adjuvante Behandlung abgeschlossen haben oder die die adjuvante Behandlung aus anderen Gründen als dem Auftreten eines Rezidivs abbrechen, wurden gezielte körperliche Untersuchungen durchgeführt sowie Laborparameter, der ECOG-PS und das Gewicht erhoben. Zudem sollten das Auftreten eines Rezidivs und die Entwicklung eines zweiten primären Tumors (gemäß lokalen oder institutionellen Richtlinien der jeweiligen Studienzentren) erfasst werden. Zusätzliche Tests, Untersuchungen sowie Bildgebungsuntersuchungen für rezidivierende oder metastasierende Erkrankungen (z. B. Knochen- oder Leber-Scans) sollten nach dem Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes gemäß den lokalen

Behandlungsstandards oder zum Zeitpunkt der Symptome durchgeführt werden. Angaben dazu, anhand welcher Untersuchungsmethoden das Auftreten dieser Ereignisse eingeschätzt werden sollte, gehen aus den Studienunterlagen allerdings nicht hervor.

Die genannten Untersuchungen wurden im Rahmen von Nachbeobachtungs-Visiten (Langzeit-Follow-up) durchgeführt. Diese Visiten sollten in 3-Monats-Intervallen in den ersten 2 Jahren nach der Randomisierung der Patientin/des Patienten erfolgen, alle 6 Monate in den Jahren 3 bis 5 nach Randomisierung und danach jährlich bis spätestens zum Studienende.

Gemäß Leitlinien dient die Nachsorge in der adjuvanten Behandlung u. a. der Früherkennung kurativ behandelbarer Tumorrezidive, der Erkennung eines kontralateralen Mammakarzinoms, eines Zweitkarzinoms, sowie der Überprüfung des Erfolgs der Primärtherapie und einer psychisch-onkologischen Begleitung [14,15]. Die Nachsorge soll in den ersten 3 Jahren nach Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr bis mindestens zum 10. Jahr jährlich erfolgen. Patientinnen und Patienten sollten in diesen Zeitabständen körperlich untersucht werden und die Laborwerte bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv und / oder Metastasen untersucht werden. Zusätzlich sollte bei Patientinnen und Patienten nach operativer Entfernung des Primärtumors mindestens einmal jährlich eine Mammografie, sowie eine ergänzende Mammasonografie der betroffenen Brust durchgeführt werden.

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 [14,15,30].

Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten eine postoperative Strahlentherapie erhielten. Dem European Assessment Report (EPAR [7]) 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. In Tabelle 8 sind die insgesamt 8 geplanten Datenschnitte dargestellt. Bisher wurden 5 Datenschnitte durchgeführt.

Tabelle 8: Ursprünglich geplante Datenschnitte der Studie KEYNOTE 522

Datenschnitt	Ursprünglich geplantes primäres Ziel	Geplanter Zeitpunkt
1. Datenschnitt: 24.09.2018 (Interimsanalyse 1)	▪ Zwischenauswertung pCR	nachdem die ersten 500 randomisierten Patientinnen oder Patienten etwa 6 Monate neoadjuvante Therapie erhalten haben und die Tumorresektion erfolgt ist
2. Datenschnitt: 24.04.2019 (Interimsanalyse 2)	▪ Finale Auswertung pCR ▪ Zwischenauswertung EFS	etwa 2 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten
3. Datenschnitt: 23.03.2020 (Interimsanalyse 3)	▪ Zwischenauswertung EFS	etwa 3 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten
4. Datenschnitt ^a : 23.03.2021 (Interimsanalyse 4)	▪ Zwischenauswertung EFS ^b	etwa 4 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten
5. Datenschnitt: 23.03.2022 (Interimsanalyse 5)	▪ Zwischenauswertung EFS ^b	etwa 5 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten
6. Datenschnitt: 23.03.2023 (Interimsanalyse 6)	▪ Zwischenauswertung EFS ^b	ein Jahr nach 5. Datenschnitt
7. Datenschnitt: 23.03.2024 (Interimsanalyse 7)	▪ Zwischenauswertung EFS ^b	ein Jahr nach 6. Datenschnitt
Finaler Datenschnitt: voraussichtlich September 2026	▪ Finale Auswertung EFS ^b	etwa 327 Ereignissen des Endpunkts EFS, es sei denn, die Studie wird vorzeitig abgebrochen
<p>a. Vom pU in Modul 4 A vorgelegter Datenschnitt. b. ursprünglich als Zwischenauswertung des Endpunkts ereignisfreies Leben (EFS) geplant. Gemäß eines vom pU vorgelegten separaten Hinweisdokuments zum Studienbericht konnte zum 4. Datenschnitt die Nullhypothese für das EFS abgelehnt werden. Ab der Interimsanalyse 4 erfolgte daher keine weitere konfirmatorische Testung des EFS, sondern die konfirmatorische Testung des Gesamtüberlebens. EFS: Ereignisfreies Überleben; pCR: pathologische Komplettremission; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Für den 4. Datenschnitt wurde als primäres Ziel die Zwischenauswertung des EFS in den Studienunterlagen geplant. In einem separaten Dokument, das der pU als Hinweis für den Studienbericht des 4. Datenschnitts übermittelt hat, wird beschrieben, dass zum 4. Datenschnitt die Nullhypothese für das EFS abgelehnt werden konnte. Aus diesem Grund sollte ab der Interimsanalyse 4 die konfirmatorische Testung des Gesamtüberlebens und keine konfirmatorische Testung des EFS mehr erfolgen. Laut des Hinweisdokuments war zum 5. Datenschnitt das primäre Ziel die Auswertung des Gesamtüberlebens und nicht wie ursprünglich geplant die Zwischenauswertung des EFS.

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 [31]. 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.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
KEYNOTE 522	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende
Morbidität	
Ereignisfreies Überleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende
Brusterhaltende Operation	keine Nachbeobachtung ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	im Langzeit-Follow-up ^b während der ersten 2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder eines Rezidivs, je nachdem, was früher eintritt ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	im Langzeit-Follow-up ^b während der ersten 2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder eines Rezidivs, je nachdem, was früher eintritt ^c
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	im Langzeit-Follow-up ^b während der ersten 2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder eines Rezidivs, je nachdem, was früher eintritt ^c
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs ^d	bis 30 Tage jeweils nach neoadjuvanter Therapie, nach Operation und nach adjuvanter Therapie
SUEs	bis 90 Tage jeweils nach neoadjuvanter Therapie, nach Operation und nach adjuvanter Therapie, oder bis 30 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung, wenn eine neue Krebstherapie begonnen wurde
<p>a. Angabe beruht auf der Beurteilung der Prüferin oder des Prüfers vor der Operation.</p> <p>b. Inkonsistente Angaben zur Dauer der Nachbeobachtungen zwischen den Studienunterlagen und Modul 4 A. Laut Angaben in Modul 4 A sollte die Nachbeobachtung während des Langzeit-Follow-up erhoben werden. Eine begrenzte Erhebung bis zur Krankheitsprogression oder eines Rezidivs wird in Modul 4 A nicht genannt.</p> <p>c. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass ab Amendment 03 des Studienprotokolls festgelegt wurde, dass das Langzeit-Follow-up ab Randomisierung startet und nicht – wie zuvor festgelegt – erst nach der letzten Studientherapie. Es ist unklar welchen Einfluss dies auf den Erhebungszeitraum der patientenberichteten Endpunkte hat.</p> <p>d. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; 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</p>	

Die Nachbeobachtung der Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte gemäß Studienunterlagen über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren. Dieser Zeitraum galt bis Amendment 02 des Protokolls nach der letzten Studienmedikation und wurde ab Amendment 03 des Protokolls in den Zeitraum ab Randomisierung geändert. Es ist unklar welchen Einfluss dies auf den Erhebungszeitraum der patientenberichteten Endpunkte hat.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorie 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 Studienpopulation

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N^a = 784	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N^a = 390
KEYNOTE 522		
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (12)	49 (12)
Geschlecht [w / m], %	> 99 / < 1	100 / 0
Abstammung n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	14 (2)	7 (2)
asiatisch	149 (19)	89 (23)
schwarz oder afroamerikanisch	38 (5)	15 (4)
Ureinwohner Hawaiis oder pazifischer Inseln	1 (< 1)	0 (0)
weiß	504 (64)	242 (62)
mehrere	13 (2)	6 (2)
fehlend	65 (8)	31 (8)
Region, n (%)		
Nordamerika	166 (21)	78 (20)
Europa	388 (50)	180 (46)
Australien	23 (3)	16 (4)
Asien	166 (21)	91 (23)
Rest der Welt	41 (5)	25 (6)
ECOG-PS, n (%)		
0	678 (87)	341 (87)
1	106 (14)	49 (13)
Menopausalstatus, n (%)		
Prämenopause	438 (56)	221 (57)
Postmenopause	345 (44)	169 (43)
Fehlend	1 (< 1)	0 (0)
Größe des Primärtumors, n (%)		
T1	53 (7)	24 (6)
T2	528 (67)	266 (68)
T3	145 (19)	73 (19)
T4	58 (7)	27 (7)
Lymphknotenbeteiligung, n (%)		
N0	376 (48)	194 (50)
N1	322 (41)	153 (39)
N2	85 (11)	42 (11)
N3	1 (< 1)	1 (< 1)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N ^a = 784	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N ^a = 390
Krankheitsstadium ^b , n (%)		
Stadium I	0 (0)	1 (< 1)
Stadium II	590 (75)	291 (75)
Stadium III	194 (25)	98 (25)
Therapieabbruch, n (%) ^c	291 (37)	106 (27)
Studienabbruch, n (%) ^d	89 (11)	62 (16)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b. Es ist davon auszugehen, dass es sich um die Stadieneinteilung nach AJCC handelt, da diese auch als Einschlusskriterien für die Stadieneinteilung verwendet wurde. c. Angaben beruhen auf Therapieabbruch aller Komponenten. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: in der neoadjuvanten Phase: unerwünschtes Ereignis (14 % vs. 5 %), Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes (4 % vs. 4 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (4 % vs. 3 %) und in der adjuvanten Phase: unerwünschtes Ereignis (5 % vs. 3 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (3 % vs. 4 %), Rückfall / Rezidiv (3 % vs. 5 %). d. Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Todesfall (10 % vs. 14 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (1 % vs. 2 %) und Lost to Follow-up (0,1 % vs. 0 %). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Charakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen sind überwiegend vergleichbar. Die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 522 besteht fast ausschließlich aus Frauen (ein Mann im Interventionsarm). Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 49 Jahre alt. Der Großteil der Patientenpopulation war weißer Abstammung. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS von 0 lag bei etwa 87 % und der Anteil derer mit Krankheitsstadium II lag bei etwa 75 %.

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch aller Komponenten waren in der neoadjuvanten Phase UEs (Interventionsarm: 14 %; Kontrollarm: 5 %) und in der adjuvanten Phase UEs (Interventionsarm: 5 %; Kontrollarm: 3 %) und Rückfall / Rezidiv (Interventionsarm: 3 %; Kontrollarm: 5 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 784	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 390
KEYNOTE 522		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	13,3 [0; 21,9]	13,6 [0; 19,8]
Mittelwert (SD)	11,2 (4,8)	12,3 (4,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Min; Max]	37,8 [2,7; 48,0]	37,6 [3,4; 47,6]
Mittelwert (SD)	36,6 (8,0)	36,4 (7,9)
Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	19,7 [k. A.]	19,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	19,6 [k. A.]	19,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
UEs / schwere UEs ^b		
Median [Min; Max]	14,3 [k. A.]	14,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
SUEs		
Median [Min; Max]	16,2 [k. A.]	16,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Die Beobachtungsdauer ist die Zeit von Randomisierung bis zum Tod oder bis zum 4. Datenschnitt, wenn die Patientinnen und Patienten noch leben.		
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; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer war in beiden Behandlungsarmen (Interventionsarm: 13,3 Monate; Kontrollarm: 13,6 Monate) vergleichbar lang. Auch die medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Angaben zu Folgetherapien

Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sollten in regelmäßigen Abständen die nach der Studie eingenommenen Folgetherapien geprüft werden. Entsprechende Auswertungen, welche Folgetherapie die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. im Vergleichsarm erhalten haben, legt der pU jedoch nicht vor. Auch beschreibt der pU nicht, welche Optionen den Prüffärztinnen und Prüffärzten in der Studie zur Verfügung standen.

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben werden maßgeblich durch die nach einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst. Der Einsatz adäquater Folgetherapien ist daher von großer Bedeutung für die Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Für die Studie KEYNOTE 522 ist aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nicht beurteilbar, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen eine leitlinienkonforme Folgetherapie erhalten haben. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben berücksichtigt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 522	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 522 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Neoadjuvant gefolgt von Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Brusterhaltende Operation
 - 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
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) 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 (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Brusterhaltende Operation	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}	Weitere spezifische UE ^s ^{b, d}	
KEYNOTE 522	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. Dargestellt über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben; umfasst 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.</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI], Version 19.0).</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs); Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs).</p> <p>e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgender Text.</p> <p>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; 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 Endpunkten

Auswertungen zum Endpunkt Rezidive

Gemäß den Angaben im Studienprotokoll war der Endpunkt EFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Progression der Erkrankung, die eine definitive Operation ausschließt
- lokales Rezidiv

- distales Rezidiv
- zweiter primärer Tumor
- positiver Resektionsrand bei der letzten Operation
- Tod aus beliebiger Ursache

Das Fortschreiten der Erkrankung, ein lokales oder distales Rezidiv und ein zweiter primärer Tumor beruhen dabei auf der Entscheidung der Prüferin oder des Prüfers.

Aus den weiteren Ausführungen im Studienprotokoll zur Operationalisierung des Endpunkts EFS geht hervor, dass zudem auch die nachfolgende Komponente als EFS-Ereignis gezählt werden:

- Fernmetastase

Bei Patientinnen und Patienten, die während der neoadjuvanten Behandlungsphase eine lokoregionale Progression (radiologisch beurteilt) hatten, sich aber einer definitiven Operation unterzogen und keine positiven Resektionsränder aufwiesen, wird dies nicht als EFS-Ereignis eingestuft.

Es ist anzumerken, dass in Amendment 01 des Studienprotokolls eine „Progression der Erkrankung, die eine Operation ausschließt“ als eine Komponente des Endpunkts EFS definiert war. Ab Amendment 02 des Studienprotokolls wurde diese Komponente umbenannt in „Progression der Erkrankung, die eine definitive Operation ausschließt“. In der Ergebnisdarstellung (sowohl in Modul 4 A als auch in den Studienunterlagen) werden beide Komponenten einzeln aufgeführt. Eine Begründung für dieses Vorgehen ist weder Modul 4 A noch den Studienunterlagen zu entnehmen. Dies bleibt ohne Konsequenz, da für beide Komponenten insgesamt nur wenige Ereignisse auftraten.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass in den Endpunkt Rezidive nicht ausschließlich Ereignisse eingehen, die das Auftreten von Rezidiven nach vollständiger Resektion des Tumors erfassen, sondern auch solche, die Progressionsereignisse bzw. das Fortbestehen des Tumors während der neoadjuvanten Phase abbilden (lokale Progression, die eine definitive Operation verhindern, Fernmetastasen). Sowohl Rezidiv- als auch Progressionsereignisse stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Scheitern der kurativen Behandlung dar und sind demnach relevant. Für die beiden Komponenten der lokalen Progression besteht die Unsicherheit, dass unklar ist, nach welchen Kriterien entschieden wurde, ob eine Operation möglich war oder nicht. Da insgesamt nur wenige solcher Ereignisse auftraten, ist das für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz.

Für den Endpunkt Rezidive wird sowohl die Rezidivrate als auch das ereignisfreie Überleben dargestellt.

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die vom pU vorgelegten Auswertungen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Auswertungen der EQ-5D VAS für die Kategorie Morbidität sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. In den Auswertungen betrachtet der pU jeweils separat die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase und stellt die Ergebnisse der Veränderung zur Baseline der jeweiligen Behandlungsphase, sowie die Mittelwertdifferenzen zwischen den Studienarmen dar. Zusätzlich werden für jede Skala die Werte für bestimmte Zeitpunkte im Studienverlauf deskriptiv berichtet. Geeignete Auswertungen über den gesamten Studienverlauf legt der pU nicht vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Nur ca. 75 % (Pembrolizumabarm) bzw. 85 % (Vergleichsarm) aller Patientinnen und Patienten haben die adjuvante Behandlungsphase begonnen. Aus den Rücklaufquoten für die PRO-Endpunkte ist ersichtlich, dass lediglich ca. 62 % bzw. 73 % aller Patientinnen und Patienten die Fragebogen der PRO Endpunkte zu Beginn der adjuvanten Phase ausgefüllt haben. Es geht somit nur ein stark reduzierter, zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Anteil an Patientinnen und Patienten der ITT-Population in die Auswertung der adjuvanten Phase ein. Dieser Anteil stellt eine durch die neoadjuvante Behandlung selektierte Teilpopulation dar, sodass nicht mehr von einem randomisierten Vergleich ausgegangen werden kann. Eine alleinige Betrachtung der neoadjuvanten Behandlungsphase ist allerdings für die Ableitung des Zusatznutzens nicht sinnvoll, da dies keine Aussage über den gesamten zugelassenen Behandlungszeitraum mit Pembrolizumab (neoadjuvante und adjuvante Behandlung) und somit das Therapiekonzept von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erlaubt.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass der pU die Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) berechnet. Eine solche Auswertung über den gesamten Studienverlauf wird als geeignet angesehen. Dennoch wären hier Responderanalysen der Zeit bis zur (erstmaligen oder bestätigten) Verschlechterung gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG [32] zu bevorzugen.

Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs und immunvermittelte SUEs wird die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“) als relevant erachtet. Hierbei handelt es sich um eine Auswahl an Kategorien und PTs, die zu den typischen immunvermittelten UEs gehören, und bei denen die Behandlung der UEs mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Diese Operationalisierung wird als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen.

I 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 (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Brusterhaltende Operation	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}	Weitere spezifische UE ^{s,b,d}
KEYNOTE 522	N	H ^e	N	N	– ^f	– ^f	– ^f	H ^g	H ^g	N ^h	H ^g	H ^g	H ^g

a. Dargestellt über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben; umfasst 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.

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI]).

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs).

e. fehlende Angaben zu den bei den Patientinnen und Patienten eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien (siehe weitere Erläuterung im Abschnitt I 3.2).

f. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgender Fließtext).

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; 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 der Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidive und brusterhaltende Operation wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nicht beurteilbar ist, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen leitlinienkonforme antineoplastische Folgetherapien erhalten haben.

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 (siehe Abschnitt I 4.1).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs sowie immunvermittelte SUEs / schwere UEs und weitere spezifische UEs 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 9).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Insgesamt ist übergreifend die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 herabgesetzt.

Dies ergibt sich aus dem nicht zulassungskonformen Einsatz von Carboplatin im Vergleichsarm der Studie. Zudem wurde bei den Patientinnen und Patienten in der Studie ein einheitliches Chemotherapieschema eingesetzt, ohne den Prüferinnen und Prüfern die Auswahl zwischen mehreren möglichen Chemotherapieschemata zu ermöglichen.

Aus den genannten Gründen sind für die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 auf Basis des vorgelegten 4. Datenschnitts maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableitbar.

Die Auswirkung der inhaltlichen Unvollständigkeit – durch das fehlende Vorliegen des aktuellsten 5. Datenschnitts – wird in Abschnitt I 5.2 im Rahmen der Gesamtaussage zum Zusatznutzen adressiert.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs ist zur Information in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Chemotherapie / beobachtendes Abwarten		Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab vs. Chemotherapie / beobachtendes Abwarten
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
KEYNOTE 522					
Mortalität					
Gesamtüberleben	784	80 (10,2) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	390	55 (14,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	HR: 0,72 [0,51; 1,02]; 0,065 ^b
Morbidität					
Rezidive ^c					
Rezidivrate	784	123 (15,7)	390	93 (23,8)	0,66 [0,52; 0,84]; < 0,001
Todesfall	784	15 (1,9)	390	6 (1,5)	–
Fernmetastasen	784	4 (0,5)	390	1 (0,3)	–
Fernrezidiv	784	60 (7,7)	390	51 (13,1)	–
lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert	784	1 (0,1)	390	0 (0)	–
Lokale Progression, die eine Operation verhindert	784	3 (0,4)	390	4 (1,0)	–
Lokalrezidiv	784	28 (3,6)	390	17 (4,4)	–
positiver Resektionsrand bei der letzten Operation	784	6 (0,8)	390	10 (2,6)	–
zweiter primärer Tumor	784	6 (0,8)	390	4 (1,0)	–
ereignisfreies Überleben	784	mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	390	mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	HR: 0,63 [0,48; 0,82]; < 0,001 ^b
brusterhaltende Operation	784	354 (45,2)	390	178 (45,6)	0,99 [0,87; 1,13]; 0,889 ^d
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^e				
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)	keine verwertbaren Daten ^e				

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Chemotherapie / beobachtendes Abwarten		Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab vs. Chemotherapie / beobachtendes Abwarten
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c				
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten ^c				
EORTC QLQ-BR23	keine verwertbaren Daten ^c				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	783	777 (99,2)	389	389 (100)	–
SUEs	783	341 (43,6)	389	111 (28,5)	1,53 [1,28; 1,82]; < 0,001
schwere UEs ^f	783	645 (82,4)	389	306 (78,7)	1,05 [0,99; 1,11]; 0,128
Abbruch wegen UEs	783	234 (29,9)	389	60 (15,4)	1,94 [1,50; 2,50]; < 0,001
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	783	341 (43,6)	389	85 (21,9)	–
immunvermittelte SUEs	783	83 (10,6)	389	5 (1,3)	8,25 [3,37; 20,17]; < 0,001
immunvermittelte schwere UEs ^f	783	117 (14,9)	389	8 (2,1)	7,27 [3,59; 14,72]; < 0,001
weitere spezifische UEs					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs)	783	154 (19,7)	389	58 (14,9)	1,32 [1,00; 1,74]; 0,047
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	783	23 (2,9)	389	4 (1,0)	2,86 [0,99; 8,20]; 0,041
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	783	25 (3,2)	389	0 (0)	25,37 [1,55; 415,62]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^f)	783	92 (11,7)	389	28 (7,2)	1,63 [1,09; 2,45]; 0,016

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Chemotherapie / beobachtendes Abwarten		Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab vs. Chemotherapie / beobachtendes Abwarten
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^f)	783	90 (11,5)	389	24 (6,2)	1,86 [1,21; 2,87]; 0,004
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	783	24 (3,1)	389	2 (0,5)	5,96 [1,42; 25,10]; 0,005
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs ^f)	783	49 (6,3)	389	3 (0,8)	8,11 [2,55; 25,87]; < 0,001

a. Eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch). p-Wert: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [33]).
b. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (alle 3 Wochen vs. einmal wöchentlich).
c. Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt (jeweils nur mit den qualifizierenden Ereignissen, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen; Berechnung von Effektschätzern deshalb nicht sinnvoll).
d. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 in der vorliegenden Dossierbewertung
f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund der in Abschnitt I 3.2 genannten Unsicherheiten maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Tumorstadium (Stadium II vs. Stadium III)

Die genannten Merkmale waren a priori definiert. Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da in der Studienpopulation nur ein Mann eingeschlossen wurde.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive (ereignisfreies Überleben) liegen 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. Wobei für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität anzumerken ist, dass insgesamt keine verwertbaren Daten vorliegen. 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 [31].

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 Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 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 [32].

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.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte Rezidive und Abbruch wegen UEs geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv) als Komponente in den Endpunkt Rezidive ein.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen in den Studienunterlagen Angaben zu UEs und schwerwiegenden UEs vor, die zum Abbruch der Therapie führten. Hier zeigt sich, dass bei < 50 % der UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, ein schwerwiegendes UE vorlag. Daher wird dieser Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab vs. Chemotherapie / beobachtendes Abwarten Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,72 [0,51; 1,02]; 0,065	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive ^c		
Rezidivrate	15,7 % vs. 23,8 % RR: 0,66 [0,52; 0,84]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Ereignisfreies Überleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,63 [0,48; 0,82]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Brusterhaltende Operation	45,2 % vs. 45,6 % RR: 0,99 [0,87; 1,13]; 0,889	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	43,6 % vs. 28,5 % RR: 1,53 [1,28; 1,82]; RR: 0,65 [0,55; 0,78] ^e < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab vs. Chemotherapie / beobachtendes Abwarten Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
schwere UEs	82,4 % vs. 78,7 % RR: 1,05 [0,99; 1,11]; 0,128	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	29,9 % vs. 15,4 % RR: 1,94 [1,50; 2,50]; RR: 0,52 [0,40; 0,67] ^c < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,8 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte SUEs	10,6 % vs. 1,3 % RR: 8,25 [3,37; 20,17]; RR: 0,12 [0,05; 0,30] ^c < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	14,9 % vs. 2,1 % RR: 7,27 [3,59; 14,72]; RR: 0,14 [0,07; 0,28] ^c < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs)	19,7 % vs. 14,9 % RR: 1,32 [1,001; 1,74]; RR: 0,76 [0,57; 0,999] ^c 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs)	2,9 % vs. 1,0 % RR: 2,86 [0,99; 8,20]; RR: 0,35 [0,12; 1,01] ^c 0,041 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ^f
Endokrine Erkrankungen (schwere UEs)	3,2 % vs. 0 % RR: 25,37 [1,55; 415,62]; RR: 0,04 [0,002; 0,65] ^c < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab vs. Chemotherapie / beobachtendes Abwarten Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	11,7 % vs. 7,2 % RR: 1,63 [1,09; 2,45]; RR: 0,61 [0,41; 0,92] ^c 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	11,5 % vs. 6,2 % RR: 1,86 [1,21; 2,87]; RR: 0,54 [0,35; 0,83] ^c 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs)	3,1 % vs. 0,5 % RR: 5,96 [1,42; 25,10]; RR: 0,17 [0,04; 0,70] ^c 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $< 5 \%$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs)	6,3 % vs. 0,8 % RR: 8,11 [2,55; 25,87]; RR: 0,12 [0,04; 0,39] ^c $< 0,001$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5 \%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c. Dargestellt über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben; umfasst 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.</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>f. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert; das Ausmaß wird als gering eingestuft.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 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 (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich zu Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Rezidive ^a : Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs); Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs); Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ SUEs; Endokrine Erkrankungen (schwere UEs); Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs); Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ immunvermittelte SUEs; immunvermittelte schwere UEs; Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
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.	
a. Dargestellt über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben; umfasst 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.	
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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und mehrere negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts.

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 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: 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
<p>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</p>		

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

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

I 6 Literatur

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

1. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC); study KEYNOTE 522; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
2. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC); study KEYNOTE 522; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
3. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC) [online]. 2017 [Zugriff: 11.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11.
4. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522) [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036488>.
5. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(6): 556-567. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2112651>.
6. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(9): 810-821. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>.
7. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0110 [online]. 2022 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Fresenius Kabi. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Baxter Oncology. Endoxan [online]. 2021 [Zugriff: 02.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Ribosepharm. Riboepi [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Teva. Doxorubicinhydrochlorid Teva; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 20.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4; AWMF-Registernummer: 032-045OL [online]. 2021 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@pdf-latest?filename=mammakarzinom-der-frau.pdf>.
16. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie [online]. 2022 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf.
17. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien [online]. 2022 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_11_Adjuvante_zytostatische_und_zielrichtete_Therapien.pdf.
18. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Version 8.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
19. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 747-756. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3).
20. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(1): 13-21. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.0572>.

21. Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(10): 1378-1385. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1007>.
22. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(4): 497-509. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30111-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30111-6).
23. Loibl S, Weber KE, Timms KM et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018; 29(12): 2341-2347. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy460>.
24. Shepherd JH, Ballman K, Polley MC et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40(12): 1323-1334. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.01506>.
25. Ditsch N, Wöcke A, Untch M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel)* 2022; 17: 403-420. <https://dx.doi.org/10.1159/000524879>.
26. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1194-1220. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.
27. Pandey JGP, Balolong-Garcia JC, Cruz-Ordinario MVB et al. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 1065. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-6253-5>.
28. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018; 29(7): 1497-1508. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy127>.
29. Loibl S, Rastogi P, Seiler S et al. A randomized, double-blind, phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NACT) with atezolizumab/placebo in patients (pts) with triple-negative breast cancer (TNBC) followed by adjuvant continuation of atezolizumab/placebo (GeparDouze). *Ann Oncol* 2022; 31(S4): S339. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.369>.
30. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Adjuvante Strahlentherapie [online]. 2022 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_13_Adjuvante_Strahlentherapie.pdf.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
33. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Pembrolizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(breast cancer OR breast neoplasms) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)

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 (MK 3475) OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475) AND breast

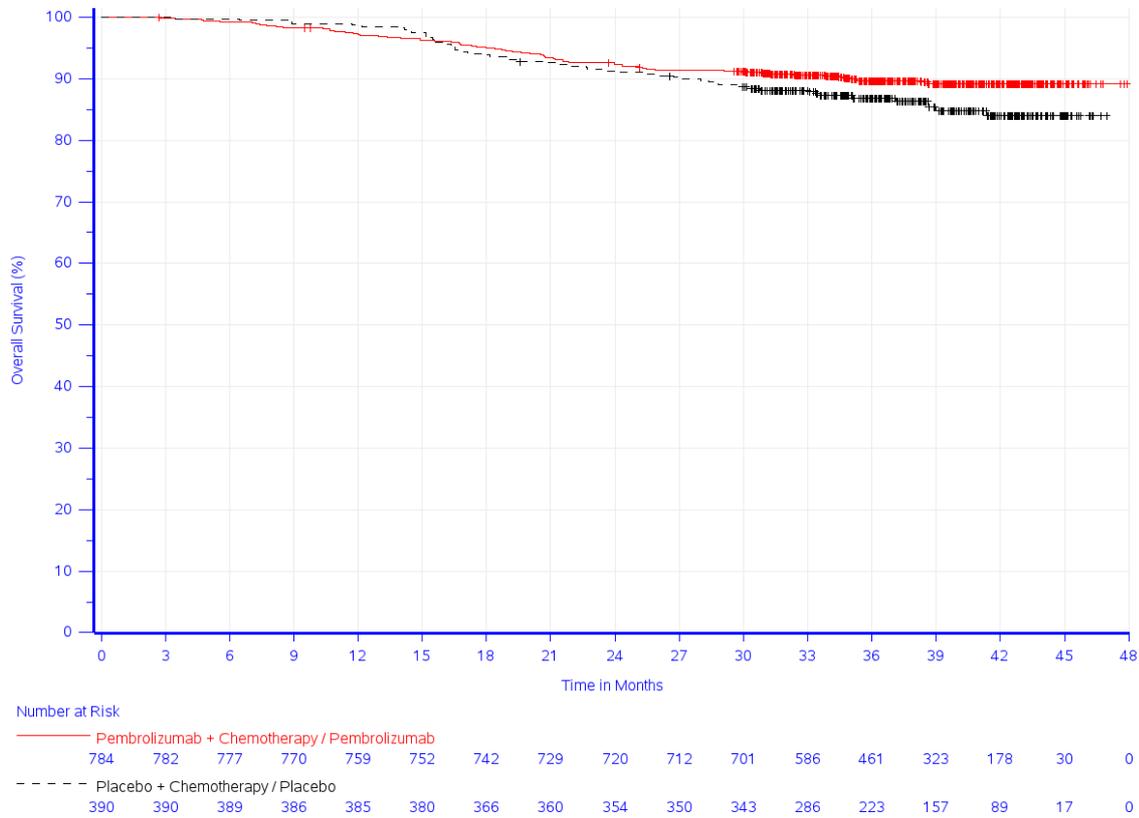
3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
(Pembrolizumab OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) AND Breast

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven



Database Cutoff Date: 23MAR2021
 Overall Survival

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 522)

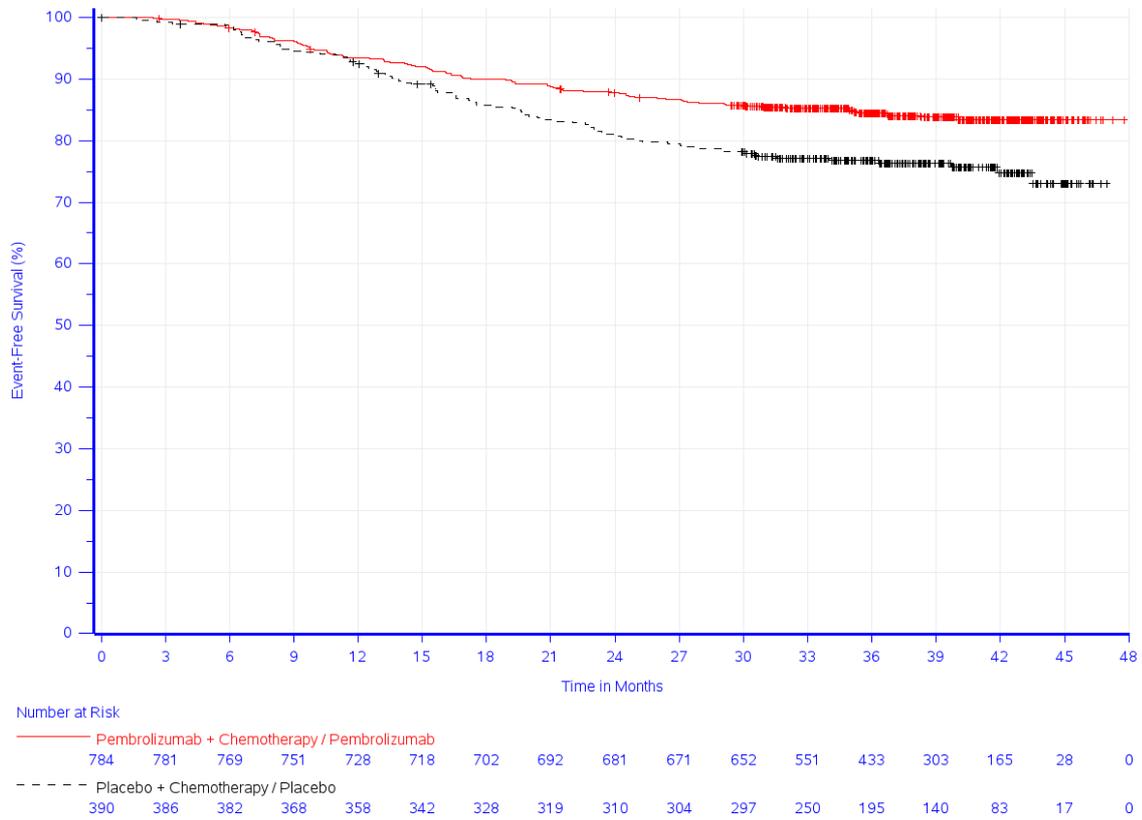


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Ereignisfreien Überleben (Studie KEYNOTE 522)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. 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 (z. B. 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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
KEYNOTE 522		
Gesamtrate UEs	777 (99,2)	389 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	608 (77,7)	314 (80,7)
Anaemie	463 (59,1)	229 (58,9)
Febrile Neutropenie	151 (19,3)	66 (17,0)
Leukozytose	16 (2,0)	3 (0,8)
Leukopenie	98 (12,5)	51 (13,1)
Lymphopenie	32 (4,1)	18 (4,6)
Neutropenie	376 (48,0)	190 (48,8)
Panzytopenie	14 (1,8)	5 (1,3)
Thrombozytopenie	110 (14,0)	68 (17,5)
Herzerkrankungen	114 (14,6)	48 (12,3)
Palpitationen	32 (4,1)	21 (5,4)
Sinustachykardie	24 (3,1)	8 (2,1)
Tachykardie	27 (3,4)	8 (2,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	74 (9,5)	32 (8,2)
Ohrschmerzen	18 (2,3)	5 (1,3)
Tinnitus	18 (2,3)	8 (2,1)
Vertigo	24 (3,1)	14 (3,6)
Endokrine Erkrankungen	184 (23,5)	33 (8,5)
Nebenniereninsuffizienz	20 (2,6)	0 (0)
Hyperthyreose	41 (5,2)	7 (1,8)
Hypophysitis	10 (1,3)	0 (0)
Hypothyreose	118 (15,1)	22 (5,7)
Augenerkrankungen	157 (20,1)	64 (16,5)
Trockenes Auge	52 (6,6)	20 (5,1)
Traenensekretion verstaerkt	17 (2,2)	5 (1,3)
Sehen verschwommen	35 (4,5)	15 (3,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	680 (86,8)	351 (90,2)
Abdominale Beschwerden	10 (1,3)	10 (2,6)
Bauch aufgetrieben	17 (2,2)	9 (2,3)
Abdominalschmerz	112 (14,3)	49 (12,6)
Schmerzen Oberbauch	80 (10,2)	34 (8,7)
Verstopfung	328 (41,9)	150 (38,6)
Diarrhoe	318 (40,6)	133 (34,2)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
Mundtrockenheit	66 (8,4)	30 (7,7)
Dyspepsie	111 (14,2)	56 (14,4)
Dysphagie	15 (1,9)	9 (2,3)
Gastritis	27 (3,4)	8 (2,1)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	57 (7,3)	43 (11,1)
Haemorrhoiden	52 (6,6)	17 (4,4)
Mundulzeration	14 (1,8)	11 (2,8)
Uebelkeit	522 (66,7)	257 (66,1)
Schmerzhaftes Schlucken	16 (2,0)	8 (2,1)
Oesophagitis	10 (1,3)	1 (0,3)
Mundschmerzen	15 (1,9)	5 (1,3)
Rektalblutung	10 (1,3)	4 (1,0)
Stomatitis	141 (18,0)	58 (14,9)
Zahnschmerzen	19 (2,4)	11 (2,8)
Erbrechen	244 (31,2)	108 (27,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	668 (85,3)	325 (83,5)
Asthenie	219 (28,0)	111 (28,5)
Schmerzen in der Achselgegend	17 (2,2)	10 (2,6)
Schmerzen an der Katheterstelle	13 (1,7)	2 (0,5)
Brustkorbbeschwerden	9 (1,1)	10 (2,6)
Brustkorbschmerz	34 (4,3)	15 (3,9)
Schuettelfrost	42 (5,4)	8 (2,1)
Gesichtsoedem	12 (1,5)	4 (1,0)
Erschöpfung	365 (46,6)	168 (43,2)
Grippeähnliche Erkrankung	54 (6,9)	26 (6,7)
Unwohlsein	30 (3,8)	13 (3,3)
Schleimhautentzündung	112 (14,3)	49 (12,6)
Oedem	15 (1,9)	13 (3,3)
Oedem peripher	70 (8,9)	30 (7,7)
Schmerzen	31 (4,0)	11 (2,8)
Periphere Schwellung	15 (1,9)	7 (1,8)
Fieber	221 (28,2)	72 (18,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	43 (5,5)	23 (5,9)
Erkrankungen des Immunsystems	78 (10,0)	30 (7,7)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
Arzneimittel-ueberempfindlichkeit	20 (2,6)	8 (2,1)
Ueberempfindlichkeit	40 (5,1)	10 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	525 (67,0)	265 (68,1)
Bronchitis	26 (3,3)	9 (2,3)
Candida-Infektion	13 (1,7)	5 (1,3)
Konjunktivitis	38 (4,9)	13 (3,3)
Zystitis	27 (3,4)	11 (2,8)
Follikulitis	29 (3,7)	15 (3,9)
Pilzinfektion	10 (1,3)	2 (0,5)
Gingivitis	15 (1,9)	6 (1,5)
Herpes zoster	20 (2,6)	12 (3,1)
Grippe	18 (2,3)	17 (4,4)
Nasopharyngitis	65 (8,3)	52 (13,4)
Orale Candidose	24 (3,1)	6 (1,5)
Oraler Herpes	21 (2,7)	9 (2,3)
Paronychie	16 (2,0)	7 (1,8)
Pharyngitis	21 (2,7)	11 (2,8)
Pneumonie	16 (2,0)	10 (2,6)
Atemwegsinfektion	10 (1,3)	4 (1,0)
Rhinitis	33 (4,2)	8 (2,1)
Sinusitis	30 (3,8)	12 (3,1)
Zahnabszess	11 (1,4)	2 (0,5)
Zahninfektion	12 (1,5)	7 (1,8)
Infektion der oberen Atemwege	106 (13,5)	47 (12,1)
Harnwegsinfektion	123 (15,7)	62 (15,9)
Vaginalinfektion	10 (1,3)	3 (0,8)
Infektion eines Gefaess-Medizinprodukts	12 (1,5)	1 (0,3)
Vulvovaginale Pilzinfektion	10 (1,3)	3 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	297 (37,9)	169 (43,4)
Kontusion	14 (1,8)	6 (1,5)
Schmerzen an der Inzisionsstelle	18 (2,3)	10 (2,6)
Infusionsbedingte Reaktion	79 (10,1)	27 (6,9)
Schmerzen waehrend eines Eingriffes	58 (7,4)	26 (6,7)
Hautschaedigung durch Strahlen	114 (14,6)	73 (18,8)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
Serom	16 (2,0)	11 (2,8)
Wundkomplikation	10 (1,3)	7 (1,8)
Untersuchungen	515 (65,8)	271 (69,7)
Alaninaminotransferase erhöht	238 (30,4)	108 (27,8)
Aspartataminotransferase erhöht	187 (23,9)	77 (19,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	45 (5,7)	25 (6,4)
Bilirubin im Blut erhöht	29 (3,7)	7 (1,8)
Kreatinin im Blut erhöht	32 (4,1)	6 (1,5)
Glukose im Blut erhöht	10 (1,3)	5 (1,3)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	36 (4,6)	20 (5,1)
Magnesium im Blut erniedrigt	13 (1,7)	3 (0,8)
Phosphor im Blut erhöht	14 (1,8)	3 (0,8)
Kalium im Blut erniedrigt	16 (2,0)	2 (0,5)
Natrium im Blut erniedrigt	12 (1,5)	3 (0,8)
Thyreotropin im Blut erniedrigt	10 (1,3)	4 (1,0)
Thyreotropin im Blut erhöht	16 (2,0)	5 (1,3)
Blutharnstoff erhöht	11 (1,4)	8 (2,1)
Harnsäure im Blut erhöht	12 (1,5)	8 (2,1)
Auswurffraktion verkleinert	14 (1,8)	8 (2,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	34 (4,3)	12 (3,1)
Haemoglobin erniedrigt	13 (1,7)	7 (1,8)
Lymphozytenzahl erniedrigt	32 (4,1)	19 (4,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	191 (24,4)	113 (29,0)
Thrombozytenzahl vermindert	78 (10,0)	37 (9,5)
Gewicht erniedrigt	57 (7,3)	16 (4,1)
Gewicht erhöht	19 (2,4)	8 (2,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	113 (14,4)	56 (14,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	347 (44,3)	149 (38,3)
Appetit vermindert	178 (22,7)	65 (16,7)
Dehydratation	39 (5,0)	9 (2,3)
Hyperglykämie	36 (4,6)	23 (5,9)
Hyperphosphatämie	12 (1,5)	7 (1,8)
Hyperurikämie	15 (1,9)	7 (1,8)
Hypalbuminämie	28 (3,6)	9 (2,3)
Hypokalzämie	27 (3,4)	14 (3,6)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
Hypokaliaemie	88 (11,2)	24 (6,2)
Hypomagnesiaemie	44 (5,6)	17 (4,4)
Hyponatriaemie	38 (4,9)	13 (3,3)
Hypophosphataemie	16 (2,0)	3 (0,8)
Hypoproteinaemie	18 (2,3)	3 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	479 (61,2)	249 (64,0)
Arthralgie	225 (28,7)	120 (30,8)
Arthritis	9 (1,1)	11 (2,8)
Rueckenschmerzen	97 (12,4)	63 (16,2)
Knochenschmerzen	70 (8,9)	39 (10,0)
Flankenschmerz	12 (1,5)	2 (0,5)
Muskelspasmen	32 (4,1)	16 (4,1)
Muskelschwäche	25 (3,2)	3 (0,8)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	31 (4,0)	9 (2,3)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	28 (3,6)	16 (4,1)
Muskuloskelettale Steifigkeit	11 (1,4)	5 (1,3)
Myalgie	153 (19,5)	73 (18,8)
Nackenschmerzen	20 (2,6)	20 (5,1)
Schmerz in einer Extremitaet	91 (11,6)	49 (12,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (1,4)	8 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	584 (74,6)	300 (77,1)
Kognitive Stoerung	12 (1,5)	8 (2,1)
Schwindelgefuehl	118 (15,1)	60 (15,4)
Dysaesthesie	10 (1,3)	4 (1,0)
Dysgeusie	128 (16,3)	49 (12,6)
Kopfschmerzen	234 (29,9)	113 (29,0)
Hypoaesthesie	34 (4,3)	17 (4,4)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	14 (1,8)	1 (0,3)
Migraene	11 (1,4)	2 (0,5)
Neuralgie	10 (1,3)	7 (1,8)
Periphere Neuropathie	163 (20,8)	90 (23,1)
Neurotoxizitaet	18 (2,3)	9 (2,3)
Paraesthesie	64 (8,2)	37 (9,5)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
Periphere sensorische Neuropathie	156 (19,9)	72 (18,5)
Polyneuropathie	21 (2,7)	15 (3,9)
Geschmacksstörung	25 (3,2)	16 (4,1)
Psychiatrische Erkrankungen	253 (32,3)	114 (29,3)
Angst	61 (7,8)	31 (8,0)
Depression	39 (5,0)	19 (4,9)
Schlaflosigkeit	161 (20,6)	74 (19,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	107 (13,7)	42 (10,8)
Akute Nierenschädigung	17 (2,2)	3 (0,8)
Dysurie	31 (4,0)	11 (2,8)
Haematurie	10 (1,3)	5 (1,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	161 (20,6)	79 (20,3)
Amenorrhoe	10 (1,3)	2 (0,5)
Brustschmerz	64 (8,2)	43 (11,1)
Menstruation unregelmässig	12 (1,5)	4 (1,0)
Vaginaler Ausfluss	10 (1,3)	3 (0,8)
Vulvovaginale Trockenheit	19 (2,4)	5 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	407 (52,0)	184 (47,3)
Husten	193 (24,6)	86 (22,1)
Dysphonie	23 (2,9)	5 (1,3)
Dyspnoe	99 (12,6)	50 (12,9)
Belastungsdyspnoe	13 (1,7)	8 (2,1)
Epistaxis	117 (14,9)	63 (16,2)
Nasenverstopfung	27 (3,4)	5 (1,3)
Nasenschleimhaut trocken	16 (2,0)	5 (1,3)
Schmerzen im Oropharynx	66 (8,4)	38 (9,8)
Pneumonitis	16 (2,0)	6 (1,5)
Husten mit Auswurf	17 (2,2)	8 (2,1)
Lungenembolie	15 (1,9)	4 (1,0)
Allergische Rhinitis	14 (1,8)	7 (1,8)
Rhinorrhoe	37 (4,7)	19 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	668 (85,3)	328 (84,3)
Akne	15 (1,9)	6 (1,5)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
Alopezie	477 (60,9)	226 (58,1)
Dermatitis	35 (4,5)	15 (3,9)
Dermatitis akneiform	57 (7,3)	13 (3,3)
Dermatitis allergisch	12 (1,5)	0 (0)
Trockene Haut	63 (8,0)	24 (6,2)
Ekzem	25 (3,2)	10 (2,6)
Erythem	81 (10,3)	36 (9,3)
Nagelverfärbung	49 (6,3)	34 (8,7)
Nagelerkrankung	23 (2,9)	16 (4,1)
Nageltoxizität	8 (1,0)	11 (2,8)
Nächtliche Schweißausbrüche	15 (1,9)	3 (0,8)
Onycholyse	26 (3,3)	14 (3,6)
Onychomadesis	13 (1,7)	3 (0,8)
Hautschmerzen	11 (1,4)	8 (2,1)
Juckreiz	147 (18,8)	56 (14,4)
Ausschlag	234 (29,9)	92 (23,7)
Ausschlag makulo-papuloes	59 (7,5)	27 (6,9)
Ausschlag mit Juckreiz	10 (1,3)	5 (1,3)
Hautverfärbung	10 (1,3)	1 (0,3)
Hauthyperpigmentierung	27 (3,4)	15 (3,9)
Hauttoxizität	10 (1,3)	4 (1,0)
Urtikaria	14 (1,8)	9 (2,3)
Gefäßerkrankungen	248 (31,7)	121 (31,1)
Tiefe Venenthrombose	12 (1,5)	6 (1,5)
Flush	30 (3,8)	13 (3,3)
Hitzewallung	117 (14,9)	69 (17,7)
Hypertonie	26 (3,3)	12 (3,1)
Hypotonie	40 (5,1)	9 (2,3)
Lymphödem	22 (2,8)	10 (2,6)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

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

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
SOC^b PT^b		
KEYNOTE 522		
Gesamtrate SUEs	341 (43,6)	111(28,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154 (19,7)	58 (14,9)
Anaemie	20 (2,6)	9 (2,3)
Febrile Neutropenie	118 (15,1)	47 (12,1)
Neutropenie	12 (1,5)	1 (0,3)
Panzytopenie	11 (1,4)	4 (1,0)
Herzerkrankungen	13 (1,7)	3 (0,8)
Endokrine Erkrankungen	24 (3,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (4,7)	9 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	42 (5,4)	9 (2,3)
Fieber	29 (3,7)	2 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (2,2)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	11 (1,4)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	86 (11,0)	31 (8,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (2,9)	4 (1,0)
Untersuchungen	16 (2,0)	3 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (1,8)	3 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (2,0)	5 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (2,2)	4 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (2,9)	9 (2,3)
Lungenembolie	12 (1,5)	2 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (1,5)	1 (0,3)
Gefäßerkrankungen	11 (1,4)	3 (0,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs.
Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
KEYNOTE 522		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	645 (82,4)	306 (78,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	433 (55,3)	196 (50,4)
Anaemie	153 (19,5)	61 (15,7)
Febrile Neutropenie	144 (18,4)	63 (16,2)
Leukopenie	33 (4,2)	16 (4,1)
Neutropenie	276 (35,2)	134 (34,4)
Panzytopenie	14 (1,8)	5 (1,3)
Thrombozytopenie	21 (2,7)	12 (3,1)
Herzerkrankungen	15 (1,9)	4 (1,0)
Endokrine Erkrankungen	25 (3,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	92 (11,7)	28 (7,2)
Diarrhoe	25 (3,2)	7 (1,8)
Uebelkeit	29 (3,7)	7 (1,8)
Stomatitis	13 (1,7)	1 (0,3)
Erbrechen	21 (2,7)	6 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90 (11,5)	24 (6,2)
Asthenie	31 (4,0)	9 (2,3)
Erschöpfung	30 (3,8)	6 (1,5)
Fieber	10 (1,3)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	24 (3,1)	2 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	13 (1,7)	3 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	102 (13,0)	38 (9,8)
Harnwegsinfektion	14 (1,8)	3 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (4,7)	11 (2,8)
Untersuchungen	229 (29,2)	123 (31,6)
Alaninaminotransferase erhöht	50 (6,4)	11 (2,8)
Aspartataminotransferase erhöht	25 (3,2)	2 (0,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12 (1,5)	1 (0,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	12 (1,5)	5 (1,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	149 (19,0)	92 (23,7)
Thrombozytenzahl vermindert	22 (2,8)	4 (1,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	61 (7,8)	21 (5,4)

Tabelle 21: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (6,6)	16 (4,1)
Hypokaliämie	15 (1,9)	4 (1,0)
Hyponatriämie	13 (1,7)	2 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	20 (2,6)	4 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	48 (6,1)	31 (8,0)
Periphere Neuropathie	15 (1,9)	4 (1,0)
Periphere sensorische Neuropathie	11 (1,4)	5 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	12 (1,5)	3 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (2,9)	5 (1,3)
Akute Nierenschädigung	11 (1,4)	1 (0,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (1,3)	4 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (3,4)	7 (1,8)
Lungenembolie	15 (1,9)	2 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	49 (6,3)	3 (0,8)
Ausschlag	14 (1,8)	1 (0,3)
Ausschlag makulo-papuloes	15 (1,9)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	26 (3,3)	8 (2,1)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für
Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1
Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte
kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
KEYNOTE 522		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	234 (29,9)	60 (15,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (4,2)	8 (2,1)
Febrile Neutropenie	12 (1,5)	2 (0,5)
Neutropenie	16 (2,0)	6 (1,5)
Endokrine Erkrankungen	17 (2,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (2,6)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (2,0)	2 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	13 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (1,9)	5 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (1,3)	7 (1,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (1,5)	4 (1,0)
Infusionsbedingte Reaktion	10 (1,3)	3 (0,8)
Untersuchungen	47 (6,0)	13 (3,3)
Alaninaminotransferase erhöht	24 (3,1)	5 (1,3)
Aspartataminotransferase erhöht	14 (1,8)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (2,8)	13 (3,3)
Periphere Neuropathie	8 (1,0)	5 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (1,1)	3 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (2,0)	2 (0,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

**I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Kategorien
immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und schwerer
immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)**

Tabelle 23: Immunvermittelte UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
KEYNOTE 522		
Gesamtrate immunvermittelte UEs^a	341 (43,6)	85 (21,9)
Hypothyroidism	118 (15,1)	22 (5,7)
Infusion related reaction	79 (10,1)	27 (6,9)
Hypersensitivity	40 (5,1)	10 (2,6)
Hyperthyroidism	41 (5,2)	7 (1,8)
Drug hypersensitivity	20 (2,6)	8 (2,1)
Pneumonitis	16 (2,0)	6 (1,5)
Adrenal insufficiency	20 (2,6)	0 (0)
Rash	14 (1,8)	1 (0,3)
Rash maculo-papular	15 (1,9)	0 (0)
Colitis	8 (1,0)	3 (0,8)
Thyroiditis	8 (1,0)	3 (0,8)
Autoimmune thyroiditis	8 (1,0)	2 (0,5)
Hypophysitis	10 (1,3)	0 (0)
Anaphylactic reaction	4 (0,5)	3 (0,8)
Dermatitis bullous	5 (0,6)	1 (0,3)
Erythema multiforme	5 (0,6)	1 (0,3)
Hypopituitarism	5 (0,6)	1 (0,3)
Immune-mediated hepatitis	5 (0,6)	1 (0,3)
Hepatitis	4 (0,5)	1 (0,3)
Myocarditis	5 (0,6)	0 (0)
Autoimmune hepatitis	3 (0,4)	1 (0,3)
Dermatitis exfoliative generalised	3 (0,4)	1 (0,3)
Enterocolitis	4 (0,5)	0 (0)
Pancreatitis	4 (0,5)	0 (0)
Tubulointerstitial nephritis	4 (0,5)	0 (0)
Type 1 diabetes mellitus	4 (0,5)	0 (0)
Vasculitis	4 (0,5)	0 (0)
Cytokine release syndrome	3 (0,4)	0 (0)

Tabelle 23: Immunvermittelte UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
Myositis	3 (0,4)	0 (0)
Nephritis	3 (0,4)	0 (0)
Encephalitis autoimmune	2 (0,3)	0 (0)
Pancreatitis acute	2 (0,3)	0 (0)
Pruritus	2 (0,3)	0 (0)
Autoimmune colitis	1 (0,1)	0 (0)
Autoimmune nephritis	1 (0,1)	0 (0)
Diabetic ketoacidosis	1 (0,1)	0 (0)
Interstitial lung disease	1 (0,1)	0 (0)
Iridocyclitis	1 (0,1)	0 (0)
Myasthenia gravis	1 (0,1)	0 (0)
Myopathy	1 (0,1)	0 (0)
Pemphigoid	1 (0,1)	0 (0)
Rash pustular	1 (0,1)	0 (0)
Sarcoidosis	1 (0,1)	0 (0)
Serum sickness	1 (0,1)	0 (0)
Stevens-Johnson syndrome	1 (0,1)	0 (0)
Toxic skin eruption	1 (0,1)	0 (0)
Uveitis	1 (0,1)	0 (0)

a. vom pU vorgelegte spezifische MedDRA PT-Sammlung (Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI], Version 19.0)
b. MedDRA-Version 23.1

AEOSI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Immunvermittelte SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
KEYNOTE 522		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs^b	83 (10,6)	5 (1,3)
a. vom pU vorgelegte spezifische MedDRA PT-Sammlung (Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI], Version 19.0) b. Angaben zu einzelnen PTs liegen in den Studienunterlagen nicht vor. AEOSI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Immunvermittelte schwerer UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
KEYNOTE 522		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^b	117 (14,9)	8 (2,1)
a. vom pU vorgelegte spezifische MedDRA PT-Sammlung (Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI], Version 19.0) b. Angaben zu einzelnen PTs liegen in den Studienunterlagen nicht vor. AEOSI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E 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.

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.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

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.

Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des TNBC: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie mit 8 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 4 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie mit 9 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 5 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie auftritt, sollten keine KEYTRUDA®-Monotherapie als adjuvante Behandlung erhalten.

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.

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 \geq 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

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

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung 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, und 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.

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.8
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.9
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.9
II 2.2 Verbrauch	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.10
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.16
II 3 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
pU	pharmazeutischer Unternehmer
pTNM-Klassifikation	Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation
RKI	Robert Koch-Institut
TNBC	triple-negatives Mammakarzinom
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 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. Demnach wird Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angewendet [1].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU ist der therapeutische Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC nach wie vor hoch, denn das TNBC sei durch einen aggressiven klinischen Verlauf und schlechte Überlebenschancen gekennzeichnet. Der große Bedarf betrifft dabei Therapieoptionen, die das Risiko für ein Rezidiv oder eine Metastasierung reduzieren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2022	-	67 570
2	Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	46,1–47,6	31 150–32 163
3	Patientinnen und Patienten mit TNBC	8,9	2772–2863
4	Patientinnen und Patienten in der GKV	88,0 ^a	2438–2518

a. Die Berechnung basiert auf einem ungerundeten Wert, angegeben hingegen ist ein gerundeter Wert.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom

Schritt 1: Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2022

Der pU entnimmt der Publikation „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ [2] des Robert Koch-Instituts (RKI) die für das Jahr 2022 prognostizierte Anzahl an Neuerkrankungen am Mammakarzinom bei Frauen (66 800) sowie bei Männern (770) in Deutschland und bildet daraus die Summe (67 570).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko

Das Anwendungsgebiet ist gemäß Fachinformation beschränkt auf das lokal fortgeschrittene oder frühe Stadium mit hohem Rezidivrisiko [1]. Der pU bezieht sich hierbei auf die Tumorstadien gemäß der Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen(pTNM)-Klassifikation sowie – da nicht in jedem Fall Angaben gemäß pTNM-Klassifikation vorhanden sind – auf die Stadien gemäß Union for International Cancer Control (UICC).

Für den Anteil dieser Patientinnen und Patienten an allen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zieht der pU 2 Quellen heran:

- Für die untere Grenze entnimmt der pU einem Bericht zum Hessischen Krebsregister [3] für das Jahr 2016 die Anzahl der Fälle (ausschließlich Frauen) mit Angabe des Stadiums IIA, IIB, IIIA oder IIIB und teilt die Summe durch die Gesamtzahl von 2682 Fällen mit Angabe des Stadiums (Ergebnis: 46,1 %).
- Für die obere Grenze summiert der pU die in einem Bericht des Tumorregisters München (TRM) [4] für die Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020 (ausschließlich Frauen) für die Tumorstadien pT2N0M0, pT3N0M0, pT4N0M0, pT1N+M0, pT2N+M0, pT3N+M0 und pT4N+M0 angegebenen Anteilswerte (Ergebnis: 47,6 %), die sich auf 56 209 Patientinnen mit Klassifikation beziehen.

Der pU multipliziert die untere und die obere Grenze des Anteilswerts mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit TNBC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit TNBC zieht der pU eine Auswertung von Schrodi et al. [5] zu Daten des TRM heran. Diese umfasst Angaben u. a. zum Subtyp bei 32 450 Frauen mit einem invasiven Mammakarzinom, diagnostiziert in den Jahren 2004 bis 2015. Der Auswertung entnimmt der pU für TNBC einen Anteilswert von 8,9 %.

Den Anteilswert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,0 % [6,7] ermittelt der pU eine Anzahl von 2438 bis 2518 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen des pU führt in einzelnen Herleitungsschritten sowohl zu Über- als auch Unterschätzungen sowie zu Unsicherheit. Daher wird die Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation insgesamt als unsicher bewertet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden beschrieben.

Zu Schritt 1: Mammakarzinom-Neuerkrankungen

Für die Ausgangspopulation zieht der pU ausschließlich die Anzahl der Mammakarzinom-Neuerkrankungen heran. Es ist nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten, die vor dem aktuellen Jahr diagnostiziert wurden, im aktuellen Jahr beispielsweise mit Lokalrezidiv die Kriterien des vorliegenden Anwendungsgebiets von Pembrolizumab erfüllen.

Zu Schritt 2: lokal fortgeschrittenes oder frühes Mammakarzinom mit einem hohen Rezidivrisiko

Beim Anteilswert der unteren Grenze geht der pU zur Verteilung der Patientinnen auf die UICC-Stadien I bis IV bei Erstdiagnose implizit davon aus, dass sich die Verteilung der unbekannt 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 zugrunde liegenden Quelle [3] zu Unsicherheit.

Der Anteilswert der oberen Grenze umfasst, wie vom pU angegeben, Patientinnen, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Dies ist zumindest ein Teil der Patientinnen im Stadium IIIC, für die eine neoadjuvante Therapie nicht mehr infrage kommt. Ein Ausschluss dieser Patientinnen ist mit der vom pU herangezogenen Quelle [4] nicht möglich.

Zu Schritt 3: TNBC

Es ist unklar, inwieweit sich der vom pU veranschlagte Anteilswert für TNBC auf Basis der Studie von Schrodi et al. [5] ausschließlich auf Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko bezieht, deren Anzahl (Schritt 2) der pU jedoch mit diesem Anteilswert verrechnet.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die rohen Raten je 100 000 Personen (sowohl Inzidenz- als auch 5-Jahres-Prävalenzraten) für das Mammakarzinom bei Frauen bis zum Jahr 2027 weiter rückläufig sein werden, während er für Männer von konstanten rohen Raten ausgeht.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließend nach Operation Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvant)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko	2438–2518	Die Angaben des pU sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine unklare Anzahl unberücksichtigter Patientinnen und Patienten mit beispielsweise neuauftretendem Lokalrezidiv, ▪ Unsicherheiten zu Anteilswerten für das lokal fortgeschrittene oder frühe Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko sowie ▪ ein Anteilswert für TNBC, der sich ggf. auf Patientinnen außerhalb des Anwendungsgebiets beziehen kann.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

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

- Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin + Cyclophosphamid sowie
- Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab + Epirubicin + Cyclophosphamid,

gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie in der adjuvanten Phase nach Operation.

Bei den oben genannten vom pU herangezogenen Kombinationstherapien handelt es sich um die Therapieregime aus der Zulassungsstudie KEYNOTE 522 [1]. Der Fachinformation [1] lässt sich jedoch kein Hinweis dazu entnehmen, dass eine Kombination auf diese Wirkstoffe beschränkt ist. Es ist daher nicht auszuschließen, dass auch weitere Kombinationstherapien mit Pembrolizumab möglich sind.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation

Der pU liefert für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich Angaben zu Therapieregimen, die Carboplatin enthalten und die weder explizit zugelassen noch verordnungsfähig sind. Daher werden die zugehörigen Angaben nicht bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der in Abschnitt II 2 angegebenen Pembrolizumab-Kombinationstherapien entsprechen den Behandlungsprotokollen in der Zulassungsstudie KEYNOTE 522 gemäß Fachinformation [1]. Allerdings ist der Fachinformation für Pembrolizumab neben dem vom pU angegebenen Behandlungsmodus von insgesamt 17 Behandlungen (8 neoadjuvante und 9 adjuvante Behandlungen) zu je 200 mg alle 3 Wochen ein weiterer Behandlungsmodus von insgesamt 9 Behandlungen zu je 400 mg alle 6 Wochen zu entnehmen [1].

Für Pembrolizumab geht der pU implizit davon aus, dass die gesamte Behandlungsdauer, d. h. die neoadjuvante und adjuvante Phase, auf 1 Jahr beschränkt ist. Durch behandlungsfreie Tage im prä- und postoperativen Zeitraum kann die adjuvante Phase einen Teil eines 2. Behandlungsjahres umfassen.

II 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 Körperoberfläche. 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 [8] zugrunde. Für Männer kann der Verbrauch entsprechend höher liegen.

Für Carboplatin ermittelt der pU die Dosis anhand der Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die für die Berechnung der Dosen veranschlagten Areas under the Curve (AUC) von 1,5 mg/ml/min und 5 mg/ml/min entsprechen den in der Studie KEYNOTE 522 angewendeten Schemata [1]. Der pU schätzt auf Basis eines Durchschnittsalters von 44,5 Jahren [9] und unter Annahme eines durchschnittlichen Serumkreatininwerts von 0,75 mg/dl bei Frauen eine GFR von 103,3 ml/min und berechnet anhand dieser für Carboplatin eine Dosis von 192,4 mg (bei AUC 1,5 mg/ml/min) bzw. 641,4 mg (bei AUC 5 mg/ml/min) pro Behandlungstag. Bei Veranschlagung einer abweichenden GFR kann sich ein abweichender Verbrauch ergeben.

Sofern der Einsatz von Pembrolizumab nach dem Behandlungsschema von 9 Behandlungen zu je 400 mg alle 6 Wochen erfolgt, ergibt sich ein höherer Verbrauch als bei dem vom pU angesetzten Behandlungsschema (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Paclitaxel, Doxorubicin, Epirubicin und Cyclophosphamid entsprechen die Angaben des pU den Behandlungsprotokollen in der Zulassungsstudie KEYNOTE 522 gemäß Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für alle Wirkstoffe stellen die Angaben des pU zu den Kosten korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2022 dar.

Für Carboplatin in der vom pU angegebenen Dosierung entsprechend einer AUC 5 mg/ml/min lässt sich eine wirtschaftlichere Stückelung erzielen, wenn pro Behandlung 1 Packung der Wirkstärke 600 mg anstatt je 1 Packung der Wirkstärke 450 mg und 150 mg angesetzt wird.

Für Doxorubicin in der Wirkstärke 10 mg veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags. Darüber hinaus setzt der pU – abweichend von seinen korrekten Angaben zum Verbrauch – 8 statt 4 Durchstechflaschen zu je 100 mg Doxorubicin für die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Jahr an.

Für Epirubicin lässt sich eine wirtschaftlichere Stückelung erzielen, wenn pro Behandlung 1 Packung der Wirkstärke 100 mg anstatt 2 Packungen der Wirkstärke 50 mg angesetzt wird.

Für Cyclophosphamid zieht der pU Packungen zu je 6 Durchstechflaschen (Wirkstärke 1000 mg) bzw. 10 Durchstechflaschen (Wirkstärke 200 mg) heran. Bei der Berechnung der Arzneimittelkosten pro Jahr veranschlagt der pU nur einen Teil der Kosten je Packung (jeweils für 4 Durchstechflaschen), obwohl auch die Kosten der übrigen Durchstechflaschen, die nach dem letzten Zyklus verworfen werden, zu berücksichtigen sind.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dabei veranschlagt der pU für alle Therapieregime Kosten für die Infusionstherapie und für Paclitaxel Kosten für die Begleittherapie.

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 [10]. Es ist zu beachten, dass es bei beiden Therapieregimen auch zu einer längeren Infusionsdauer kommen kann, 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 Paclitaxel veranschlagt der pU zur Begleitmedikation die größte Packung für Dexamethason (50 Stück). Bei Berücksichtigung von Verwurf sind für die vom pU angesetzte Anzahl von 12 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient kleinere Packungen zu veranschlagen. Auch für die weiteren vom pU herangezogenen Wirkstoffe der Begleitmedikation (Dimetindenmaleat und Cimetidin) berücksichtigt er keinen Verwurf, da seine Berechnung auf der Anzahl verbrauchter Ampullen statt ganzer Packungen basiert.

Für alle Wirkstoffe fallen gemäß Fachinformationen [1,11-15] 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 auf Basis der von ihm gewählten Präparate und bei 17 Behandlungen mit Pembrolizumab. Bei 9 Behandlungen (siehe Abschnitt II 2.1) ergeben sich entsprechend niedrigere Kosten. Es steht ein alternatives Epirubicin-Präparat [16] als gebrauchsfertige Lösung zur Verfügung, sodass dafür – anders als für das vom pU gewählte Präparat – nicht zwingend zusätzliche Kosten für die Zubereitung entstehen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für die in Abschnitt II 2 angegebenen Pembrolizumab-Kombinationstherapien Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 109 484,02 € bis 110 663,06 €. Hiervon kann ein Teil auch auf ein 2. Behandlungsjahr entfallen (siehe Abschnitt II 2.1).

Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind für die vom pU angesetzte Anzahl an Behandlungen pro Patientin bzw. Patient und die von ihm angesetzte Dosis

- für die Pembrolizumab-Kombinationstherapie mit Epirubicin in der Größenordnung plausibel und
- für die Pembrolizumab-Kombinationstherapie mit Doxorubicin überschätzt (siehe Abschnitt II 2.3).

Bei abweichenden Dosierungen von Pembrolizumab und Carboplatin (siehe Abschnitt II 2.2) können die Arzneimittelkosten entsprechend von den Angaben des pU abweichen.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die nachfolgenden Aspekte betreffen – sofern nicht anders angegeben – alle vom pU angegebenen Therapieregime:

- Die Kosten für die Infusionstherapie können höher liegen als vom pU angegeben.
- Die Kosten für die Begleitmedikation bei Paclitaxel liegen bei Berücksichtigung von Verwurf höher als vom pU angegeben.
- Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
- Die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe können niedriger liegen als vom pU angegeben, wenn die Anzahl der Behandlungen mit Pembrolizumab niedriger liegt (siehe Abschnitt II 2.1) und / oder – betrifft ausschließlich das Therapieregime mit Epirubicin – eine gebrauchsfertige Epirubicin-Lösung verwendet wird.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen 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
Zu bewertende Therapie: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvant)^b						
<u>neoadjuvant</u> Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin + Cyclophosphamid	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko	106 389,47 ^c – 106 401,67 ^d	462,39	3151,00 ^c – 3799,00 ^d	110 002,86 ^c – 110 663,06 ^d	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU angesetzte Anzahl an Behandlungen pro Patientin bzw. Patient und die von ihm angesetzte Dosis wegen einer zu hoch veranschlagten Anzahl an Doxorubicin-Durchstechflaschen überschätzt. Die Arzneimittelkosten können abweichen, wenn für Pembrolizumab das Behandlungsschema von insgesamt 9 Behandlungen zu je 400 mg alle 6 Wochen und / oder eine abweichende Carboplatin-Dosis angesetzt wird. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind korrekt für das vom pU angesetzte Pembrolizumab-Behandlungsschema. Sie können bei 9 Behandlungen (siehe oben) niedriger liegen. Ein Teil der Kosten, die durch Pembrolizumab entstehen, kann auf ein 2. Behandlungsjahr entfallen.
<u>adjuvant</u> Pembrolizumab						

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
<u>neoadjuvant</u> Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab + Epirubicin + Cyclophosphamid <u>adjuvant</u> Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko	105 870,63 ^c – 105 882,83 ^d	462,39	3151,00 ^c – 3799,00 ^d	109 484,02 ^c – 110 144,22 ^d	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU angesetzte Anzahl an Behandlungen pro Patientin bzw. Patient und die von ihm angesetzte Dosis in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten können abweichen, wenn für Pembrolizumab das Behandlungsschema von insgesamt 9 Behandlungen zu je 400 mg alle 6 Wochen und / oder eine abweichende Carboplatin-Dosis angesetzt wird. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind korrekt für das vom pU angesetzte Pembrolizumab-Behandlungsschema. Sie können bei 9 Behandlungen (siehe oben) und / oder Verwendung einer gebrauchsfertigen Epirubicin-Lösung niedriger liegen. Ein Teil der Kosten, die durch Pembrolizumab entstehen, kann auf ein 2. Behandlungsjahr entfallen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation						
Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin + Cyclophosphamid	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko	8967,23 ^c – 8979,43 ^d	394,44	1944,00 ^c – 2592,00 ^d	11 305,67 ^c – 11 965,87 ^d	Das vom pU angegebene Therapieregime enthält Carboplatin und ist weder explizit zugelassen noch verordnungsfähig. Daher werden die zugehörigen Angaben nicht bewertet.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Epirubicin + Cyclophosphamid	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko	8448,39 ^c – 8460,59 ^d	394,44	1944,00 ^c – 2592,00 ^d	10 786,83 ^c – 11 447,03 ^d	Das vom pU angegebene Therapieregime enthält Carboplatin und ist weder explizit zugelassen noch verordnungsfähig. Daher werden die zugehörigen Angaben nicht bewertet.
<p>a. Angaben des pU b. Für die zu bewertende Therapie zieht der pU die Pembrolizumab-Kombinationstherapien der Studie KEYNOTE 522 heran. Es sind weitere Kombinationstherapien möglich, zu deren Kosten keine Angaben vorliegen. c. Carboplatin: AUC 5 mg/ml/min 3-wöchentlich d. Carboplatin: AUC 1,5 mg/ml/min wöchentlich AUC: Area under the Curve; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p>						

II 2.7 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, wobei er davon ausgeht, dass die Kontraindikationen nur sehr wenige Patientinnen und Patienten betreffen.

Konkrete Angaben zum ambulanten und stationären Versorgungsbereich macht der pU nicht, da es bisher an Daten hierzu fehle.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab sei nur schwer vorherzusagen und eine zuverlässige Abschätzung mangels belastbarer Daten könne derzeit nicht erfolgen.

II 3 Literatur

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

1. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021480>.
2. 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.
3. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020; Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016 [online]. 2020 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.
4. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) – Survival; Stand: Januar [online]. 2022 [Zugriff: 25.03.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
5. 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.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar–Dezember 2021; Stand: 3. Januar [online]. 2022 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2021_bf.pdf.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2021 [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
8. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

9. Rudnicka J. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland nach Staatsangehörigkeit am 31. Dezember 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/723069/umfrage/durchschnittsalter-der-bevoelkerung-in-deutschland-nach-staatsangehoerigkeit/>.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf.
11. Fresenius Kabi. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: September. 2020.
12. Fresenius Kabi. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar. 2020.
13. Hexal. Fachinformation Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml; Stand: Juni. 2021.
14. Hikma Pharma. Fachinformation Epirubicin Hikma 2 mg/ml Injektionslösung; Stand: Oktober. 2021.
15. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid); Stand: März. 2021.
16. onkovis. Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 11.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.