

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf:
Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko,
neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder
Kombination mit Chemotherapie)

Vom 20. März 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	30
4.	Verfahrensablauf	30
5.	Beschluss	32
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	46
B.	Bewertungsverfahren	47
1.	Bewertungsgrundlagen	47
2.	Bewertungsentscheidung	47
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
2.2	Nutzenbewertung	47
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	48
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	49
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	53
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	54

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	54
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	55
5.1	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	55
5.2	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)	83
5.3	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	154
5.4	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	160
5.5	Stellungnahme DGHO.....	166
D.	Anlagen.....	201
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	201
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	211

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) (erstmalig) am 16. Juni 2022 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. Dezember 2022 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2024 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Keytruda am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 30. September 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.03.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach Operation:

Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von:

- Cyclophosphamid
- Docetaxel
- Doxorubicin
- Epirubicin
- Paclitaxel
- Carboplatin

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die neoadjuvante Behandlung neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Doxorubicin, Epirubicin, und Vincristin zugelassen. Für die adjuvante Behandlung sind neben Pembrolizumab die Wirkstoffe

Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Olaparib zugelassen.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Strahlentherapie in Betracht.

zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Olaparib: Beschluss vom 16. Februar 2023

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – Methoden, welche von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind; in Kraft getreten am 20. März 2019:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. In dem vorliegenden Verfahren ist keine schriftliche Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften oder der AkdÄ zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingegangen.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannten Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß aktueller Leitlinie² kann eine Chemotherapie, sofern indiziert, vor der Operation (neoadjuvant) oder nach dieser (adjuvant) durchgeführt werden. Dabei wird die neoadjuvante Behandlung bevorzugt empfohlen, sofern die gleiche systemische Chemotherapie sowohl adjuvant wie neoadjuvant in Betracht gezogen wird. Zur neoadjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms werden gemäß aktueller Leitlinie grundsätzlich dieselben Chemotherapiekombinationen wie zur adjuvanten Behandlung empfohlen.

Dementsprechend wird zur neoadjuvanten Behandlung laut aktueller Leitlinie eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie empfohlen. Diese kann sowohl sequentiell als auch kombiniert erfolgen. In Meta-Analysen wurde gezeigt, dass die Zugabe einer Taxan-basierten Chemotherapie zu einer Standard-Anthrazyklin-basierten Behandlung das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert. Bei Anthrazyklin-

² Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2021;39(13):1485-1505.

haltigen Chemotherapieprotokollen sollen kardiale Risiken in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Die Wirkstoffe Paclitaxel, Cyclophosphamid und Docetaxel sind zwar für die adjuvante Therapie, jedoch nicht für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen, werden jedoch auch für die neoadjuvante Therapie empfohlen.

In Meta-Analysen wurde zudem gezeigt, dass die Zugabe von Carboplatin das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert.³ Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Entsprechend der vorliegenden Evidenz kommt Carboplatin als Therapieoption infrage. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Platinderivate bzw. Platinkomplexe (Cisplatin/Carboplatin) beim triple-negativen frühen Mammakarzinom zu beauftragen.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen Cyclophosphamid, Docetaxel, Paclitaxel und Carboplatin den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung als zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV zu bestimmen.

Sofern die Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie bereits in der neoadjuvanten Therapiesituation erfolgt ist, besteht nach den Leitlinien keine Empfehlung für eine weitergehende, regelhafte antineoplastische Therapie in der postoperativen, adjuvanten Therapiesituation.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

³ Mason SRE, Willson ML, Egger SJ, Beith J, Dear RF, Goodwin A. Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2023(9):Cd014805. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014805.pub2>.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab Monotherapie (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Für Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie außer Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie außer Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 vorgelegt, in der 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 verglichen wird.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem, nicht metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko, die keine vorherige Behandlung in diesem TNBC-Stadium erhalten hatten. Insgesamt wurden 1174 Patientinnen und Patienten in die Studie 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 neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von der adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie 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.

Die derzeit noch laufende Studie KEYNOTE 522 wird an 177 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Co-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 522 sind die pathologische Komplettremission (pCR) und das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der

Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UE).

Zur Umsetzung der Befristungsauflagen

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie KEYNOTE 522 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sein können.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie KEYNOTE 522 zum 7. Datenschnitt vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die geforderten Auswertungen vor, sodass die Befristungsauflagen insgesamt als umgesetzt angesehen werden.

Limitation der Studie KEYNOTE 522

Die vorliegende Zulassung basiert auf der neoadjuvanten Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Chemotherapie wird hierbei nicht näher präzisiert und das zugelassene Anwendungsgebiet schränkt auch nicht auf die in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzten Chemotherapeutika Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid ein.⁴

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die pivotale Studie KEYNOTE 522 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und einer Monotherapie mit Pembrolizumab (adjuvant) untersucht wird. Weitere Chemotherapie-Kombinationspartner werden in der Studie nicht untersucht.

Hinsichtlich der Möglichkeit der Kombination mit einer anderen Chemotherapie, als die in der Studie KEYNOTE 522 angewendete, führt die EMA im EPAR aus, dass es sich bei einem Anthrazyklin-basierten Regime gefolgt von einem Taxan-basierten Regime um die bevorzugte Therapie im Anwendungsgebiet handelt und der Einsatz von Carboplatin eine Behandlungsoption zur Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms sei. Mögliche weitere Chemotherapie-Kombinationspartner konkret für die Behandlung mit Pembrolizumab werden im EPAR jedoch nicht benannt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Stellungnehmern ebenfalls dargelegt, dass es sich bei der in der Studie verwendeten Chemotherapiekombination um einen Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet handelt.

Somit wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung allein für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) Daten vorgelegt. Die Formulierung des Anwendungsgebiets schließt jedoch nicht aus, dass Pembrolizumab in Kombination mit weiteren Chemotherapieoptionen angewendet werden kann. Neben dem vom pharmazeutischen Unternehmer in der Studie angewendeten Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapieregime werden in den Leitlinien weitere Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Chemotherapieregimes empfohlen.

⁴ Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - EMEA/H/C/003820/II/0110;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Im Unterschied zur Fragestellung der Zulassung, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet wird, ist für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beurteilen, inwieweit in Bezug auf die vorliegenden patientenrelevanten therapeutischen Effekte eine Extrapolation auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner vorgenommen werden könnte.

Als Chemotherapie können auch Variationen im Behandlungsregime in Bezug auf die Chemotherapie in Betracht kommen. Hinsichtlich der Wirkung in Kombination mit Pembrolizumab bzw. mit Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde bislang nur eine bestimmte Auswahl an Chemotherapie-Kombinationspartnern in Phase 3-Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht (Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid).

Aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegen keine entsprechend aussagekräftigen Daten und auch keine Erkenntnisse nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Kenntnisse vor, die mit hinreichender Sicherheit annehmen lassen könnten, dass die vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner übertragbar seien.

Dies führt in der vorliegenden Bewertung des G-BA im Ergebnis zu entsprechend unterschiedlichen Aussagen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zum einen für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant), und zum anderen für Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und ereignisfreies Überleben)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt sowohl mit dem Endpunkt Ereignisrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden 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
- Tod unabhängig von der Ursache

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

Sowohl in der Ereignisrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt.

Pathologische Komplettremission (pCR)

Der Endpunkt pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) ist einer der beiden co-primären Endpunkte in der Studie KEYNOTE 522 und wurde in der Studie definiert als der Anteil der Patienten, bei denen keine invasiven Tumorzellen im Resektat aus der Brust und den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden.

Für den Endpunkt pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten in der Erstbewertung geht zwar hervor, dass im Falle einer pathologischen Komplettremission von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden kann, jedoch gibt es bisher keine belastbaren Daten auf Studienebene, die zeigen, dass Unterschiede bezüglich der pCR-Rate zwischen den Studienarmen auch Unterschiede hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens zuverlässig vorhersagen. Insgesamt stellt die pCR derzeit keinen validen Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier auch keine Nachweise für eine Validierung des Surrogatendpunkts vorgelegt.

Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Brusterhaltende Operation (BCS)

Der Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) ist in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Rate derjenigen Patienten, die brusterhaltend operiert werden konnten.

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operation zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik und Gesundheitszustand

In der Studie KEYNOTE 522 wurde der Endpunkt Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KEYNOTE 522 mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala (VAS) erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 7. Datenschnitt für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 sowie für die VAS des EQ-5D vor. Die Auswertung erfolgte jeweils über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522

(neoadjuvant und adjuvant) mittels eines cLDA-Modells (constrained Longitudinal Data Analysis) vom Beginn der Behandlung bis zum Long-Term-Follow-up 12 Monate nach Randomisierung.

Die Erhebungen zu den patientenberichteten Endpunkten wurden nach Studienprotokoll zu Beginn von Zyklus 1, 5 und 8 der neoadjuvanten Behandlungsphase und von Zyklus 1, 5 und 9 der adjuvanten Behandlungsphase durchgeführt, sofern bis dahin kein Therapieabbruch vorlag. Zusätzlich waren Erhebungen 12 Monate und 24 Monate nach Randomisierung im Rahmen des Long-term-Follow-up vorgesehen. In diesen traten Patientinnen und Patienten bei Therapieabbruch oder nach Komplettierung der adjuvanten Behandlung über. Eine Ausnahme stellte der Therapieabbruch wegen Progress oder Rezidivs dar, in diesem Fall erfolgte kein Übertritt in den Long-Term-Follow-up sondern die Beobachtung endete. Der Zeitraum direkt nach Abbruch der Behandlung wird somit in allen in die Auswertungen eingehenden Erhebungen nicht erfasst.

Zudem ergeben sich aus der Operationalisierung variable Zeiträume zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase in denen keine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte. Der Zeitraum zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase ist Bestandteil der Studie, daher sollten die Fragebögen kontinuierlich weiter erhoben werden. Ferner liegen keine Angaben hinsichtlich der Dauer des Zeitraums vor, und ob sich der Zeitraum zwischen den Studienarmen unterscheidet.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vor. Hinsichtlich des Endpunkts Brusterhaltende Operation (BCS) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 7. Datenschnitt für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 vor.

Die Auswertung erfolgte – wie oben für den Endpunkt Symptomatik dargelegt – jeweils über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 (neoadjuvant und adjuvant) mittels eines cLDA-Modells (constrained Longitudinal Data Analysis) vom Beginn der Behandlung bis zum Long-Term-Follow-up 12 Monate nach Randomisierung.

Für den Endpunkt Lebensqualität liegen, wie bereits für den Endpunkt Symptomatik beschrieben, keine bewertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie KEYNOTE 522 trat im Interventionsarm bei 99,2 % und im Vergleichsarm bei 100 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die spezifischen UE immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUE), Endokrine Erkrankungen (schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UE) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE insgesamt ein Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich bezüglich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und im Detail bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung stehen der relevanten Verbesserung in der Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.

Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass die Vorteile im Gesamtüberleben und hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegen und insgesamt eine relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant) in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie KEYNOTE 522 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Hinweis eingestuft.

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder

frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation bestimmt.

Da der Bewertung allein Daten aus der Studie KEYNOTE 522 für Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vorliegen, jedoch nicht in Kombination mit einer anderen Chemotherapie, werden diesbezüglich getrennte Aussagen zum Zusatznutzen vorgenommen:

- a) Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin/Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)
- b) Pembrolizumab + andere Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + andere Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Zu Patientengruppe a)

Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab.

In der Betrachtung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patientinnen und Patienten, welche im Interventionsarm behandelt wurden.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie für die Kategorie Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen der relevanten Verbesserung in der Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin/Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Zu Patientengruppe b)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. So bestehen unter anderem Unsicherheiten aufgrund der unklaren Anzahl unberücksichtigter Patientinnen und Patienten mit beispielsweise neu auftretendem Lokalrezidiv sowie aufgrund einer möglichen Unterschätzung des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom. Weiterhin liegen mittlerweile aktuellere Daten für die rohe Inzidenzrate des Mammakarzinoms vor.

In Ermangelung geeigneterer Daten und vor dem Hintergrund der dargestellten, auf eine tendenzielle Unterschätzung hinweisenden Aspekte, wird dem Beschluss eine Spanne, gebildet aus der Untergrenze der zugrunde gelegten Anzahl der Patientinnen und Patienten in dem Beschluss der Erstbewertung (Beschluss vom 15. Dezember 2022) und der Obergrenze der Angabe des pharmazeutischen Unternehmers in dem Dossier zur vorliegenden Bewertung für die GKV-Zielpopulation zugrunde gelegt. Es sei darauf hingewiesen, dass die Patientenzahl näher an der oberen Grenze der Spanne zu erwarten ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Das dargestellte Therapieschema entspricht dem in der Zulassungsstudie des betrachteten Anwendungsgebietes verwendeten Schema. Die entsprechenden Dosierungsangaben wurden aus der Fachinformation, Abschnitt 5.1, des pharmazeutischen Unternehmers entnommen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 69,2 kg)⁵. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Für die Berechnung der AUC-Dosierungsangaben von Carboplatin wurden zusätzlich das mittlere Alter von Frauen in Deutschland von 46 Jahren⁶, ein Geschlechterfaktor von Frauen von 0,85 und eine mittlere Serumkreatininkonzentration von 0,75 mg/dl zugrunde gelegt⁷. Die Dosierung wurde unter Anwendung der Calvert-Gleichung bestimmt, wobei die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt wurde.

Chemotherapie-Komponente in der Kombination mit Pembrolizumab

Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie schränkt bezüglich der Chemotherapie-Komponente nicht ein. Diesbezüglich erläuternde Ausführungen sind in dem Bewertungsbericht (EPAR) der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) dargelegt.⁸

Somit kann eine Vielzahl an unterschiedlichen Chemotherapien und Behandlungsregimen in Bezug auf die Chemotherapie-Komponente in Betracht kommen. Daher werden die Therapiekosten für „Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als der in der Zulassungsstudie genannten“ als nicht bestimmbar angegeben.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neoadjuvante Therapie:				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	8,0 oder 4,0	1	8,0 oder 4,0
<i>in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid</i>				

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, Frauen, ab 15 Jahren), <https://www.gbe-bund.de/>

⁶ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021), <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

⁷ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 05.02.2025]

⁸ Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1 oder 3	4,0 oder 12,0
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
<i>in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid</i>				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1 oder 3	4,0 oder 12,0
Epirubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Adjuvante Therapie:				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	9,0 oder 5,0	1	9,0 oder 5,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation				
Neoadjuvante Therapie:				
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1 oder 3	4,0 oder 12,0
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	1,0
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid</i>				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1 oder 3	4,0 oder 12,0
Epirubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
<i>Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid⁹</i>				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Adjuvante Therapie:				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich			

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie

⁹ Siehe Fachinformation von Docetaxel

als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neoadjuvante Therapie:				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	8,0 oder 4,0	1	8,0 oder 4,0
in Kombination mit einer anderen als die in der Zulassungsstudie genannte Chemotherapie				
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar			
Adjuvante Therapie:				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	9,0 oder 5,0	1	9,0 oder 5,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation				
Neoadjuvante Therapie:				
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1 oder 3	4,0 oder 12,0
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1 oder 3	4,0 oder 12,0
Epirubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
<i>Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid⁸</i>				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Adjuvante Therapie:				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Neoadjuvante Therapie:					
Pembrolizumab	200 mg oder 400 mg	200 mg oder 400 mg	2 x 100 mg oder 4 x 100 mg	8,0 oder 4,0	16 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid</i>					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder	4,0 oder	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder
	AUC 1,5 = 191,1 mg	191,1 mg	1 x 150 mg+ 1 x 50 mg	12,0	12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Doxorubicin	60 mg/m ² = 106,2 mg	106,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg	4,0	4 x 1 000 mg + 4 x 200 mg
<i>in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid</i>					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder	4,0 oder	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder
	AUC 1,5 = 191,1 mg	191,1 mg	1 x 150 mg+ 1 x 50 mg	12,0	12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Epirubicin	90 mg /m ² = 159,3 mg	159,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 50 mg + 4 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 000-mg + 1 x 200 mg	4,0	4 x 1 000 mg + 4 x 200 mg
Adjuvante Therapie:					
Pembrolizumab	200 mg oder 400 mg	200 mg oder 400 mg	2 x 100 mg oder 4 x 100 mg	9,0 oder 5,0	18 x 100 mg oder 20 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Neoadjuvante Therapie:					
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid</i>					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder	4,0 oder	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder
	AUC 1,5 = 191,1 mg	191,1 mg	1 x 150 mg+ 1 x 50 mg	12,0	12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Doxorubicin	60 mg/m ² = 106,2 mg	106,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 10 mg
Cyclophos- phamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg	4,0	4 x 1 000 mg + 4 x 200 mg
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid</i>					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder	4,0 oder	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder
	AUC 1,5 = 191,1 mg	191,1 mg	1 x 150 mg+ 1 x 50 mg	12,0	12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Epirubicin	90 mg /m ² = 159,3 mg	159,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 50 mg + 4 x 10 mg
Cyclophos- phamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 069 mg	12,0	12 x 1 069 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid⁸</i>					
Doxorubicin	50 mg/m ² = 88,5 mg	88,5 mg	1 x 50 mg + 4 x 10 mg	18,0	18 x 50 mg + 72 x 10 mg
Cyclophos- phamid	500 mg/m ² = 885 mg	885 mg	1 x 1 000 mg	18,0	18 x 1 000 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 132,75 mg	132,75 mg	1 x 140 mg	18,0	18 x 140 mg
Adjuvante Therapie:					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich				

- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

adjuvant/					
Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Neoadjuvante Therapie:					
Pembrolizumab	200 mg oder 400 mg	200 mg oder 400 mg	2 x 100 mg oder 4 x 100 mg	8,0 oder 4,0	16 x 100 mg
in Kombination mit einer anderen als die in der Zulassungsstudie genannte Chemotherapie					
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar				
Adjuvante Therapie:					
Pembrolizumab	200 mg oder 400 mg	200 mg oder 400 mg	2 x 100 mg oder 4 x 100 mg	9,0 oder 5,0	18 x 100 mg oder 20 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation					
Neoadjuvante Therapie:					
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder 191,1 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder 1 x 150 mg+	4,0 oder 12,0	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	AUC 1,5 = 191,1 mg		1 x 50 mg		12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Doxorubicin	60 mg/m ² = 106,2 mg	106,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 10 mg
Cyclophos- phamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 000-mg + 1 x 200 mg	4,0	4 x 1 000 mg + 4 x 200 mg
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid</i>					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder	4,0 oder	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder
	AUC 1,5 = 191,1 mg	191,1 mg	1 x 150 mg+ 1 x 50 mg	12,0	12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Epirubicin	90 mg /m ² = 159,3 mg	159,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 50 mg + 4 x 10 mg
Cyclophos- phamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg	4,0	4 x 1 000 mg + 4 x 200 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid⁸</i>					
Doxorubicin	50 mg/m ² = 88,5 mg	88,5 mg	1 x 50 mg + 4 x 10 mg	18,0	18 x 50 mg + 72 x 10 mg
Cyclophos- phamid	500 mg/m ² = 885 mg	885 mg	1 x 1 000 mg	18,0	18 x 1 000 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 132,75 mg	132,75 mg	1 x 140 mg	18,0	18 x 140 mg
Adjuvante Therapie:					
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten

wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Patientenpopulation a) und b)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	1,77 €	153,37 €	2 587,93 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	142,80 €	1,77 €	7,28 €	133,75 €
Doxorubicin 100 mg ¹⁰	1 IFK	285,79 €	1,77 €	0,00 €	284,02 €
Doxorubicin 10 mg	1 IFK	40,32 €	1,77 €	2,29 €	36,26 €
Epirubicin 100 mg	1 ILO	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Epirubicin 50 mg	1 ILO	155,45 €	1,77 €	6,84 €	146,84 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,51 €	1,77 €	1,34 €	36,40 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	1,77 €	19,82 €	407,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	142,80 €	1,77 €	7,28 €	133,75 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	719,33 €	1,77 €	33,60 €	683,96 €
Doxorubicin 100 mg ¹⁰	1 IFK	285,79 €	1,77 €	0,00 €	284,02 €
Doxorubicin 50 mg ¹⁰	1 IFK	151,26 €	1,77 €	11,07 €	138,42 €
Doxorubicin 10 mg ¹⁰	1 IFK	40,32 €	1,77 €	2,29 €	36,26 €
Epirubicin 100 mg	1 ILO	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Epirubicin 50 mg	1 ILO	155,45 €	1,77 €	6,84 €	146,84 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,51 €	1,77 €	1,34 €	36,40 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	1,77 €	19,82 €	407,38 €
Abkürzungen: DFL = IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

¹⁰ Festbetrag

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes

Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den

Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. September 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2025 4. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie)

Vom 20. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BAnz AT 10.04.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 27.01.2023 B2) zuletzt geändert am 28. März 2023 werden aufgehoben.

2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Fassung des Beschlusses vom 17. Oktober 2024 zu dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

▪ Pembrolizumab

Beschluss vom: 20. März 2025

In Kraft getreten am: 20. März 2025

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Mai 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. März 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von:

- Cyclophosphamid
- Docetaxel
- Doxorubicin
- Epirubicin
- Paclitaxel
- Carboplatin

gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation

- a) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant):**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

- b) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als**

Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹¹

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und ereignisfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie KEYNOTE 522:

- laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie
- Pembrolizumab + Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vs. Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Placebo (adjuvant)
- 4. Datenschnitt vom 23. März 2021 und 7. Datenschnitt vom 22. März 2024

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie/ Pembrolizumab	Chemotherapie/ beobachtendes Abwarten	Intervention vs. Kontrolle

¹¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-104), sofern nicht anders indiziert.

	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben^b					
	784	n. e. 115 (14,7)	390	n. e. 85 (21,8)	HR: 0,66 [0,50; 0,87] 0,003 ^c

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie/ Pembrolizumab		Chemotherapie/ beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Scheitern des kurativen Therapieansatzes^b					
Ereignisrate	784	159 (20,3)	390	114 (29,2)	0,69 [0,56; 0,85] < 0,001
Todesfall	784	19 (2,4)	390	13 (3,3)	-
Fernmetastasen	784	4 (0,5)	390	1 (0,3)	-
Fernrezidiv	784	77 (9,8)	390	56 (14,4)	-
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	33 (4,2)	390	20 (5,1)	-
positiver Resektionsrand bei der letzten Operation	784	6 (0,8)	390	10 (2,6)	-
zweiter primärer Tumor	784	16 (2,0)	390	10 (2,6)	-
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert ^a

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie/ Pembrolizumab		Chemotherapie/ beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
ereignisfreies Überleben	784	n. e.	390	n. e.	HR: 0,65 [0,51; 0,83] < 0,001 ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) ^d (ergänzend dargestellt)					
	784	494 (63,0)	390	217 (55,6)	1,13 [1,02; 1,26] 0,016
brusterhaltende Operation					
	784	354 (45,2)	390	178 (45,6)	0,99 [0,87; 1,13] 0,889 ^e
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
	keine geeigneten Daten				
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)					
	keine geeigneten Daten				
Gesundheitszustand (EQ 5D VAS)					
	keine geeigneten Daten				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30	
	keine geeigneten Daten
EORTC QLQ-BR23	
	keine geeigneten Daten

Nebenwirkungen^f

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie/ Pembrolizumab		Chemotherapie/ beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie/ Pembrolizumab		Chemotherapie/ beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
	783	777 (99,2)	389	389 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	783	341 (43,6)	389	111 (28,5)	1,53 [1,28; 1,82] < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	783	645 (82,4)	389	306 (78,7)	1,05 [0,99; 1,11] 0,128
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^b					
	783	234 (29,9)	389	60 (15,4)	1,94 [1,50; 2,50] < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunver- mittelte UE (ergänzend dargestellt)	783	341 (43,6)	389	85 (21,9)	-
Immunver- mittelte SUE	783	83 (10,6)	389	5 (1,3)	8,25 [3,37; 20,17] < 0,001
Immunver- mittelte schwere UE ^h	783	117 (14,9)	389	8 (2,1)	7,27 [3,59; 14,72] < 0,001
Weitere spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE)	783	154 (19,7)	389	58 (14,9)	1,32 [1,00; 1,74] 0,047
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE)	783	23 (2,9)	389	4 (1,0)	2,86 [0,99; 8,20] 0,041
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UE ^h)	783	25 (3,2)	389	0 (0)	25,37 [1,55; 415,62] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinal-	783	92 (11,7)	389	28 (7,2)	1,63 [1,09; 2,45] 0,016

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie/ Pembrolizumab		Chemotherapie/ beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
trakts (SOC, schwere UE ^h)					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort (SOC, schwere UE ^h)	783	90 (11,5)	389	24 (6,2)	1,86 [1,21; 2,87] 0,004
Leber- und Gallenerkrank- ungen (SOC, schwere UE ^h)	783	24 (3,1)	389	2 (0,5)	5,96 [1,42; 25,10] 0,005
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes (SOC, schwere UE ^h)	783	49 (6,3)	389	3 (0,8)	8,11 [2,55; 25,87] < 0,001

^a Berechnung des IQWiGs von Effekt und KI (asymptotisch). p-Wert: Berechnung des IQWiGs (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés und Silva Mato, 1994).

^b Datenschnitt 22. März 2024

^c HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgroße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (alle 3 Wochen vs. einmal wöchentlich).

^d Datenschnitt 23. März 2021; Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Brust und Lymphknoten. Ergebnisse übernommen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

^e Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgroße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich).

^f Datenschnitt 23. März 2021; die Nachbeobachtung für UEs war zu diesem Datenschnitt schon abgeschlossen.

^g Abbruch mindestens einer Komponente

^h operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; 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; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

circa 2 440 bis 2 610 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Neoadjuvante Therapie:	
Pembrolizumab in Kombination mit	
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid	
Pembrolizumab	41 406,88 €
Paclitaxel	4 888,56 €
Carboplatin	1 268,44 € - 1 316,04 €
Doxorubicin	1 281,12 €
Cyclophosphamid	115,01 €
Gesamt:	50 276,05 €
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid	
Pembrolizumab	41 406,88 €
Paclitaxel	4 888,56 €
Carboplatin	1 268,44 € - 1 316,04 €
Epirubicin	1 874,28 €
Cyclophosphamid	115,01 €
Gesamt:	50 869,21 €
Adjuvante Therapie:	
Pembrolizumab Monotherapie	
Pembrolizumab	46 582,74 € - 51 758,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation.	
Neoadjuvante Therapie:	
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid	
Paclitaxel	4 888,56 €
Carboplatin	1 268,44 € - 1 316,04 €
Doxorubicin	1 281,12 €
Cyclophosphamid	115,01 €
Gesamt:	8 869,17 €
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Paclitaxel	4 888,56 €
Carboplatin	1 268,44 € - 1 316,04 €
Epirubicin	1 874,28 €
Cyclophosphamid	115,01 €
Gesamt:	9 462,33 €
Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid	
Doxorubicin	5 102,28 €
Cyclophosphamid	401,25 €
Docetaxel	12 311,28 €
Gesamt:	17 814,81 €
Adjuvante Therapie:	
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	9,0 - 17,0	900 € - 1 700 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1 - 3	4,0 - 12,0	400 € - 1 200 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 18,0	400 € - 1 800 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	18,0	1 800 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 18,0	400 € - 1 800€
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	12,0	1 200 €

- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Neoadjuvante Therapie:	
Pembrolizumab in Kombination mit	
einer anderen als die in der Zulassungsstudie genannte Chemotherapie	
Pembrolizumab	41 406,88 €
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar
Adjuvante Therapie:	
Pembrolizumab Monotherapie	
Pembrolizumab	46 582,74 € - 51 758,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation.	
Neoadjuvante Therapie:	
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid	
Paclitaxel	4 888,56 €
Carboplatin	1 268,44 € - 1 316,04 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Doxorubicin	1 281,12 €
Cyclophosphamid	115,01 €
Gesamt:	8 869,17 €
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid	
Paclitaxel	4 888,56 €
Carboplatin	1 268,44 € - 1 316,04 €
Epirubicin	1 874,28 €
Cyclophosphamid	115,01 €
Gesamt:	9 462,33 €
Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid	
Doxorubicin	5 102,28 €
Cyclophosphamid	401,25 €
Docetaxel	12 311,28 €
Gesamt:	17 814,81 €
Adjuvante Therapie:	
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	9,0 - 17,0	900 € - 1 700 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1 - 3	4,0 - 12,0	400 € - 1 200 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 18,0	400 € - 1 800 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	18,0	1 800 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0 – 18,0	400 € - 1 800€
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	12,0	1 200 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. März 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 30.04.2025 B5

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. August 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Re



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1108)

Modul 1

(PDF 498,96 kB)

Modul 2

(PDF 514,20 kB)

Modul 3

(PDF 1,49 MB)

Modul 4

(PDF 7,93 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 4,04 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,74 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1131/>

02.01.2025 - Seite 1 von 4

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

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach Operation:

- Eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von:
 - Cyclophosphamid
 - Docetaxel
 - Doxorubicin
 - Epirubicin
 - Paclitaxel
 - Carboplatin

gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation.

Stand der Information: Juli 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,10 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 216,52 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2025
 - Mündliche Anhörung: 10.02.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2024-10-01-D-1108*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.02.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2024 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2024 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Februar 2025 um 13:15 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pembrolizumab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.01.2025
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)	21.01.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2025
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	23.01.2025
DGHO	24.01.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Frénoy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Gau	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Gerstner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Strüß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Michel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Stahl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						
Fr. Prof. Dr. Lüftner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Tesch	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/ KEYTRUDA®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Etwa jede achte Frau in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, das Lebenszeitrisiko für Frauen beträgt 13,2 %. Brustkrebserkrankungen gehören trotz der verbesserten Frühdiagnostik und den Fortschritten in den Therapieoptionen zu den häufigsten Krebssterbefällen bei Frauen in Deutschland [1]. 10-20 % der jährlichen Neudiagnosen machen das triple-negative Mammakarzinom (<i>triple negative breast cancer</i>; TNBC) aus [1, 2]. Bei unter 50-jährigen Frauen ist TNBC die am häufigste diagnostizierte Brustkrebsentität, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 53 Jahre [1, 3]. TNBC-Tumore sind im Allgemeinen größer und zeigen ein höheres Grading sowie häufiger bei Diagnosestellung bereits eine Beteiligung der Lymphknoten [4]. Für die Patient:innen mit TNBC besteht im Vergleich zu anderen Brustkrebs-Subtypen nach wie vor eine schlechte Prognose, da aufgrund der aggressiven Tumorbilogie des TNBCs, insbesondere gekennzeichnet durch ein erhöhtes Rezidiv- und Metastasierungsrisiko, selbst in frühen Stadien eine sehr hohe Rückfallquote von 25-30 % der Patient:innen in den ersten drei bis fünf Jahren auftritt [2, 5, 6]. In frühen Stadien sowie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ist die Kuration das angestrebte Ziel der Therapie. Die Vermeidung eines Progresses oder Rezidives ist von besonderer Relevanz, da dies in der Regel das Ende der kurativen Behandlung darstellt und für die	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patient:innen den Übergang in die palliative Therapie bedeutet [7]. Tritt ein Progress oder Rezidiv auf, versterben 2/3 der Patient:innen innerhalb der ersten 5 Jahre [6]. Die Studie KEYNOTE-522 (KN-522) trägt entscheidend dazu bei, das erwähnte therapeutische Ziel zu erreichen und so wurde vom G-BA bereits in der Erstbewertung von Pembrolizumab im lokal fortgeschrittenen oder frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko (15. Dezember 2022) konstatiert, „<i>dass die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt</i>“. Der G-BA sah in der Gesamtschau der Erstbewertung einen geringen Zusatznutzen. Es wird in den Tragenden Gründen dargestellt, dass in „<i>einer Abwägungsentscheidung der Vorteil für den Endpunkt Rezidive gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate ... Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vorliegt</i>“. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde vom G-BA nach § 35a Absatz 3 Satz4 SGB V befristet, da zum Zeitpunkt der Erstbewertung die konfirmatorische Testung des Gesamtüberlebens seitens MSD noch geplant war und „<i>weitere klinische Daten aus der Studie KEYNOTE-522 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können</i>“ [8] . Diese Analysen wurden mit dem Dossier für das laufende Verfahren eingereicht. Der aktuelle Datenschnitt bestätigt den beträchtlichen Zusatznutzen im Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS; Scheitern der Kuration / Rezidive; HR=0,65 [0,56; 0,85]; < 0,001) und zeigt darüber	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hinaus, dass sich dieser Vorteil auch in einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben für die Patient:innen niederschlägt (HR=0,66 [0,50; 0,87]; 0,003). Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab wird dementsprechend das Sterberisiko im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard um ein Drittel gesenkt. Die beobachteten Nebenwirkungen sind unverändert, und sie sind gut behandelbar. Die Chance auf Verhinderung von Rezidiven und damit brustkrebsbedingten Todesfällen überwiegen die eventuellen Nebenwirkungen während des einjährigen Therapiezeitraums bei weitem. Auch deshalb hat sich das vorliegende Therapieschema mit Pembrolizumab schnell als Therapiestandard etabliert [9]. Dementsprechend wird der vom G-BA im Beschluss von 2022 bereits festgestellte Zusatznutzen, durch den nun statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben nochmals deutlich gestärkt [10]. Sowohl das IQWiG als auch MSD leiten für das Gesamtüberleben und das EFS (Rezidive) jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ab. Die Ausführungen in den nachfolgenden Abschnitten dieser Stellungnahme zeigen deutlich, dass in der Gesamtschau ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden kann: - Der schon länger bekannte und anerkannte beträchtliche Vorteil für die Patient:innen beim Endpunkt EFS (Rezidive) wird nun ergänzt durch einen signifikanten, ebenfalls beträchtlichen Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben. Gerade im Angesicht der schlechten Prognose beim Auftreten eines Rezidivs	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
überwiegen diese bedeutsamen Vorteile die beobachteten Nebenwirkungen. - MSD bedient in der Studie KN-522 mit dem Studienkomparator den Therapiestandard in der neoadjuvanten Chemotherapie entsprechend der Leitlinien und Empfehlungen der AGO Kommission Mamma, und ermöglicht eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, wobei den Prüfarzt:innen die Wahl aus zwei alternativen Schemata zur Verfügung stand [9, 11]. - Die Folgebehandlungen der Patient:innen in der Studie steht im Einklang mit dem zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Stand der Umsetzbarkeit der relevanten Therapien. In der Gesamtschau ist aus Sicht von MSD somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation anzuerkennen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.17f	Vorbemerkung: Mit Stand Juli 2024 konkretisierte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie zum vorliegenden Verfahren wie folgt: „Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach Operation: Eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von: - Cyclophosphamid - Docetaxel - Doxorubicin - Epirubicin - Paclitaxel	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation.“ MSD begrüßt grundsätzlich die Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Diese spiegelt großteils die aktuellen Therapieempfehlungen im vorliegenden Anwendungsgebiet und die neue Evidenz hinsichtlich der gewählten Studienkomparatoren (siehe Anmerkungen zur Standardtherapie im nächsten Punkt) ebenso wider wie die schriftlichen Stellungnahmen und mündlichen Ausführungen der Vertreter der relevanten medizinischen Fachgesellschaften während der Erstbewertung im Jahre 2022 [9, 12-14]. Diese konkretisierenden Anpassungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden für das Unternehmen erst zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung am 02. Januar 2025 auf der zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren gehörenden Homepage des G-BA ersichtlich und wurden daher im Dossier nicht berücksichtigt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.10f Zeile 40ff Seite I.11 Zeile 16ff	Anmerkung: „Das in der Studie eingesetzte Chemotherapieschema stellt eine der Empfehlungen aktueller Leitlinien dar, nicht jedoch den alleinigen Therapiestandard einer neoadjuvanten Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. 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 unklar, ob das in der Studie eingesetzte Chemotherapieschema für die in der Studie KEYNOTE-522 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapie darstellt.“ „Darüber hinaus erlaubt die Studie lediglich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid nicht die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, können anhand der Studie	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 3 ff.:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach Operation: Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: – Cyclophosphamid – Docetaxel – Doxorubicin – Epirubicin – Paclitaxel – Carboplatin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	KEYNOTE-522 keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.“ MSD Position: In den Stellungnahmen der Fachgesellschaften bei der Erstbewertung dieses Anwendungsgebietes wurde die Bedeutung der in der Studie verwendeten Chemotherapieregime bereits hervorgehoben. So haben die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. beschrieben, dass in der KN-522 die „effektivste Standardtherapie als Vergleich gewählt“ wurde und es sich um eine optimierte Chemotherapie handelt [14]. Dies wurde auch bei der mündlichen Anhörung am 7. November 2022 bestätigt: „Das ist tatsächlich die Therapie, die ich einer Patientin außerhalb der Studie, wenn sie, aus welchem Grund auch immer, nicht in der Studie behandelt werden kann, empfehlen würde.“ Diese Aussage war im Konsens mit den weiteren anwesenden Vertreter:innen der Fachgesellschaften getroffen worden [12].	gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation [...] <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die neoadjuvante Behandlung neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Doxorubicin, Epirubicin, und Vincristin zugelassen. Für die adjuvante Behandlung sind neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Olaparib zugelassen. zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Strahlentherapie in Betracht. zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Aussagen spiegeln sich auch in den aktuellen Therapiealgorithmen der AGO Kommission Mamma wider, in der andere als die in der KN-522 gewählten Chemotherapien nur mit geringerem Grad empfohlen werden [9]. Carboplatin Während des Stellungnahmeprozesses im Rahmen der Erstbewertung wurde ebenfalls explizit auf Carboplatin und dessen Bedeutung eingegangen. Die Gabe von Carboplatin bei einer Taxan- und Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie entspricht dem Standard und wird routinemäßig eingesetzt; es ist „<i>in dieser kurativen Situation der jüngeren Hochrisikogruppe das Optimum</i>“ [14]. Die Zugabe von Carboplatin zählt zum Standard in der neoadjuvanten Chemotherapie, da dieses die Wirksamkeit erhöht. In den direkt vergleichenden Studien GeParSixto und BrighTNess konnte die überlegene Wirksamkeit der Kombination von wöchentlich Paclitaxel mit Carboplatin anhand einer signifikanten Verbesserung in den patientenrelevanten Endpunkten Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease Free Survival</i>, DFS) und EFS (<i>Event Free Survival</i>) sowie einer numerischen Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden	– Olaparib: Beschluss vom 16. Februar 2023 Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – Methoden, welche von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind; in Kraft getreten am 20. März 2019: – Protonentherapie beim Mammakarzinom Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: – Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[15-21]. Daher wird eine platinhaltige Chemotherapie beim TNBC in der neoadjuvanten Indikation auch durch die AGO Kommission Mamma empfohlen und Carboplatin bereits in vielen klinischen Studien als Teil der Standardtherapie verwendet [15, 16, 19, 22-25]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gabe von Carboplatin zu einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko den Standard darstellt. Docetaxel Die Gabe von Docetaxel wird in den Therapiealgorithmen für das frühe TNBC der AGO Kommission Mamma nicht aufgeführt [12]. Auch aufgrund der Ergebnisse von <i>Sparano et al.</i> hat sich das Paclitaxel wöchentlich als das Taxanschema der Wahl durchgesetzt [26]. Dies findet sich auch so in den oben aufgeführten Erläuterungen, dass die in der KN-522 verwendeten Chemotherapieregime dem Standard entsprechen. <i>Gluz et al.</i> beschreibt weitergehend, dass	schriftlich beteiligt. In dem vorliegenden Verfahren ist keine schriftliche Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften oder der AkdÄ zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingegangen. Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannten Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Gemäß aktueller Leitlinie¹² kann eine Chemotherapie, sofern indiziert, vor der Operation (neoadjuvant) oder nach dieser (adjuvant) durchgeführt werden. Dabei wird die neoadjuvante Behandlung bevorzugt empfohlen, sofern die gleiche systemische Chemotherapie sowohl adjuvant wie neoadjuvant in Betracht gezogen wird. Zur neoadjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms werden gemäß aktueller Leitlinie grundsätzlich dieselben Chemotherapiekombinationen wie zur adjuvanten Behandlung empfohlen.

¹² Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2021;39(13):1485-1505.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„wöchentlich verabreichtes Paclitaxel ... sich damit als das wirksamste in der Studie untersuchte Regime bei Frauen mit TNBC“ erwies [27]. Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der medizinischen Evidenz und den Ausführungen der Vertreter:innen der Fachgesellschaften schlussfolgert MSD, dass: - Docetaxel keine regelhafte Anwendung findet, da Paclitaxel regelhaft vorzuziehen ist - die zusätzliche Gabe von Carboplatin der Standard bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko darstellt - überwiegend die Therapie mit dem höchsten Empfehlungsgrad gewählt wird und es sich nur um begründete Einzelfälle handelt, die mit anderen als die in der KN-522 verwendeten Chemotherapieregimen behandelt werden.	Dementsprechend wird zur neoadjuvanten Behandlung laut aktueller Leitlinie eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie empfohlen. Diese kann sowohl sequentiell als auch kombiniert erfolgen. In Meta-Analysen wurde gezeigt, dass die Zugabe einer Taxan-basierten Chemotherapie zu einer Standard-Anthrazyklin-basierten Behandlung das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert. Bei Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieprotokollen sollen kardiale Risiken in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Die Wirkstoffe Paclitaxel, Cyclophosphamid und Docetaxel sind zwar für die adjuvante Therapie, jedoch nicht für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen, werden jedoch auch für die neoadjuvante Therapie empfohlen. In Meta-Analysen wurde zudem gezeigt, dass die Zugabe von Carboplatin das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert.¹³ Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante

¹³ Mason SRE, Willson ML, Egger SJ, Beith J, Dear RF, Goodwin A. Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2023(9):Cd014805. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014805.pub2>.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dementsprechend stellt die Taxan- und Anthrazyklin-basierte, durch Carboplatin ergänzte, neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe mit Paclitaxel als das Taxan der Wahl sowie Cyclophosphamid plus einem Anthrazyklin mit der Auswahl von Doxorubicin oder Epirubicin die optimierten Behandlungsoptionen ohne gleichwertige Alternative dar, die somit regelhaft vorzuziehen sind und erlauben daher die Ableitung des Zusatznutzen für die gesamte von der Zulassung umfasste Population.	noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Entsprechend der vorliegenden Evidenz kommt Carboplatin als Therapieoption infrage. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Platinderivate bzw. Platinkomplexe (Cisplatin/Carboplatin) beim triple-negativen frühen Mammakarzinom zu beauftragen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen Cyclophosphamid, Docetaxel, Paclitaxel und Carboplatin den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung als zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV zu bestimmen. Sofern die Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie bereits in der neoadjuvanten Therapiesituation erfolgt ist, besteht nach den Leitlinien keine Empfehlung für eine

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		weitergehende, regelhafte antineoplastische Therapie in der postoperativen, adjuvanten Therapiesituation. In der Gesamtschau wird im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. [...]
Seite I.45 Zeile 20ff	Anmerkung: „Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist endpunktübergreifend die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie KEYNOTE-522 herabgesetzt. Dies ist durch die in Abschnitt I 3.1 beschriebene fehlende Wahlmöglichkeit des	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 14:</i> [...] <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chemotherapieschemas, welches in beiden Studienarmen fest vorgeschrieben war, begründet. Insgesamt können aufgrund dieser Unsicherheiten für die Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie KEYNOTE-522 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.“ MSD Position: In der doppelblinden Phase-III-Studie KN-522 erhielten die Patient:innen mit unbehandeltem, frühem TNBC im Kontroll- und Verumarm eine neoadjuvante Chemotherapie aus Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Epirubicin oder Doxorubicin plus Cyclophosphamid. Wie oben beschrieben, stellt dies die optimale Therapie für die Patient:innen dar. Lediglich zur Wahl des Anthrazyklins gibt die AGO Kommission Mamma keine Empfehlung ab [9]. Den Studienärzt:innen wurde in der KN-522 eine Auswahl zwischen Epirubicin und Doxorubicin ermöglicht. Dementsprechend wurde aus Sicht von MSD die Maßgabe, dass den Studienärzt:innen eine Auswahl aus den empfohlenen Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, erfüllt.	Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie KEYNOTE 522 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Hinweis eingestuft. [...]

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da die gemäß Leitlinie empfohlene Therapie mit den bestehenden Wahlmöglichkeiten innerhalb dieser umgesetzt ist, ist das Verzerrungspotential niedrig und die Aussagesicherheit auf Studienebene daher hoch. Vorgeschlagene Änderung: Die Aussagesicherheit auf Gesamtstudienebene ist hoch. Insgesamt kann für die Studie KN-522 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.	
Seite I.11/ I.45 Zeile 1ff Seite I.36 Zeile 21 ff	Anmerkung: „Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da die Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten in relevantem Umfang Therapieoptionen, die in aktuellen Leitlinien empfohlen werden, nicht umfasste.“ „Die eingesetzten Therapien stehen im Einklang mit den Empfehlungen älterer, aber noch aktueller Leitlinien wie der S3-Leitlinie von 2021 [22]. Neuere Therapien, die erst in den vergangenen Jahren zur Zulassung kamen, zum Zeitpunkt der	Die Anmerkungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: c) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin</u>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studiendurchführung aber nicht zur Verfügung standen, fanden als Folgebehandlung in der Studie nur minimalen Einsatz.“ MSD Position: Die Folgebehandlung erfolgte in der Studie KN-522 gemäß des therapeutischen Ermessens der Studienärzt:innen. Die Zulassung der hier in Rede stehenden (neo-)adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab erfolgte sieben Monate nach der Zulassung von Pembrolizumab in der Erstlinie [28]. Bereits dreiviertel aller EFS-Ereignisse, die ja gerade eine Folgebehandlung erst nötig machen, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 23.03.2021, also etwa 6 Monate vor der Zulassung von Pembrolizumab in der Erstlinie im Oktober 2021, bereits aufgetreten [29]. Eine Behandlung mit einer noch nicht zugelassenen Therapie kann realistischerweise nicht erfolgen. Zudem kommen gemäß Zulassung nur Patient:innen mit einem CPS>10, also nur eine Teilpopulation des in der KN-522 eingeschlossenen Patient:innenkollektivs, für eine Erstlinienbehandlung unter Zugabe von Pembrolizumab in Frage [30].	<u>oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab Monotherapie (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder früherem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor. d) <u>Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> Für Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie außer Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie außer Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zum Zeitpunkt der Befristung des vorliegenden Verfahrens war bereits absehbar, dass sich der medizinische Erkenntnisstand im Hinblick auf Folgetherapien geändert hat. Bei einer Befristungsaufgabe sollte davon auszugehen sein, dass die nach Befristung eingereichten Daten auch entsprechend gewürdigt werden. Die Zulassungen für potenzielle Folgetherapien in der Zweitlinie wie Sacituzumab Govitecan und Trastuzumab Deruxtecan wurden noch später erteilt [31, 32]. Das IQWiG kritisiert im Detail insbesondere den mangelnden Einsatz von „Pembrolizumab (bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren[...])“ in der Erstlinie nach Rezidiv und „in der Zweitlinie Sacituzumab Govitecan und Trastuzumab Deruxtecan (bei Patientinnen und Patienten mit Human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-low Brustkrebs)“. Die Kritik betrifft also Patient:innen, die durch den Übergang in ein fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Stadium, auch mit neuen Therapieoptionen, keine Chance auf Heilung mehr haben. Demzufolge führt der vorangeschrittene Brustkrebs bei diesen Patient:innen unweigerlich zum Tod, beim Einsatz jeglicher	fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 vorgelegt, in der 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 verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem, nicht metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko, die keine vorherige Behandlung in diesem TNBC-Stadium erhalten hatten. Insgesamt wurden 1174 Patientinnen und Patienten in die Studie 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 =

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapien kann zwar eine längere Überlebenszeit erreicht werden, der Tod an sich kann nicht verhindert werden. Dementsprechend mag die Zeit bis zum Ereignis in beiden Behandlungsarmen einer gewissen Verzerrung unterliegen, die Eintrittswahrscheinlichkeit des Ereignisses ist jedoch unzweifelhaft sehr hoch, bzw. sicher, falls kein Tod aus anderen Gründen früher eintritt. Demzufolge betrifft die Verzerrung insbesondere die zeitliche Komponente. Da dies auf beide Behandlungsarme zutrifft, ist die potenzielle Verzerrung mutmaßlich zu vernachlässigen. Vorgeschlagene Änderung: Die Folgebehandlungen entsprechen dem in den S3 Leitlinien genannten Standard und dem zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie aktuellen Stand der Wissenschaft. Innovative Therapien fanden gemäß der temporalen Verfügbarkeit Anwendung [8]. Es ist aufgrund der palliativen Situation, in der sich Patient:innen mit Erst- und Zweitlinientherapie befinden, allein die zeitliche Komponente von einer potenziellen Verzerrung betroffen, da eine Heilung in diesen Stadien nicht mehr möglich ist. Die potenzielle	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 neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von der adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie 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. Die derzeit noch laufende Studie KEYNOTE 522 wird an 177 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Co-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 522 sind die pathologische Komplettremission (pCR) und das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UE).

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verzerrung ist demnach gering und nicht geeignet, den sehr deutlichen Effekt in seiner Größenordnung in Frage zu stellen. Es besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben.	[...] <u>Limitation der Studie KEYNOTE 522</u> Die vorliegende Zulassung basiert auf der neoadjuvanten Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Chemotherapie wird hierbei nicht näher präzisiert und das zugelassene Anwendungsgebiet schränkt auch nicht auf die in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzten Chemotherapeutika Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid ein. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die pivotale Studie KEYNOTE 522 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und einer Monotherapie mit Pembrolizumab (adjuvant) untersucht wird. Weitere Chemotherapie-Kombinationspartner werden in der Studie nicht untersucht. Hinsichtlich der Möglichkeit der Kombination mit einer anderen Chemotherapie, als die in der Studie KEYNOTE 522 angewendete, führt die EMA im EPAR aus, dass es sich bei einem Anthrazyklin-basierten Regime gefolgt von einem Taxan-basierten Regime um die bevorzugte Therapie im Anwendungsgebiet handelt und der Einsatz

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		von Carboplatin eine Behandlungsoption zur Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms sei. Mögliche weitere Chemotherapie-Kombinationspartner konkret für die Behandlung mit Pembrolizumab werden im EPAR jedoch nicht benannt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Stellungnehmern ebenfalls dargelegt, dass es sich bei der in der Studie verwendeten Chemotherapiekombination um einen Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet handelt. Somit wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung allein für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) Daten vorgelegt. Die Formulierung des Anwendungsgebiets schließt jedoch nicht aus, dass Pembrolizumab in Kombination mit weiteren Chemotherapieoptionen angewendet werden kann. Neben dem vom pharmazeutischen Unternehmer in der Studie angewendeten Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapieregime werden in den Leitlinien weitere Anthrazyklin- und/oder Taxanbasierte Chemotherapieregimes empfohlen. Im Unterschied zur Fragestellung der Zulassung, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet wird, ist für die Fragestellung der

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nutzenbewertung zu beurteilen, inwieweit in Bezug auf die vorliegenden patientenrelevanten therapeutischen Effekte eine Extrapolation auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner vorgenommen werden könnte. Als Chemotherapie können auch Variationen im Behandlungsregime in Bezug auf die Chemotherapie in Betracht kommen. Hinsichtlich der Wirkung in Kombination mit Pembrolizumab bzw. mit Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde bislang nur eine bestimmte Auswahl an Chemotherapie-Kombinationspartnern in Phase 3- Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht (Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid). Aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegen keine entsprechend aussagekräftigen Daten und auch keine Erkenntnisse nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Kenntnisse vor, die mit hinreichender Sicherheit annehmen lassen könnten, dass die vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner übertragbar seien. Dies führt in der vorliegenden Bewertung des G-BA im Ergebnis zu entsprechend unterschiedlichen Aussagen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zum einen für

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant), und zum anderen für Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant). <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> c) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Das

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. [...] <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie KEYNOTE 522 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Hinweis eingestuft. [...]
	Gesamtschau aus Sicht von MSD Die Ausführungen in den vorangegangenen Abschnitten dieser Stellungnahme verdeutlichen, dass MSD in der Studie KN-522 mit dem Studienkomparator den Therapiestandard entsprechend den Leitlinien und Empfehlungen bedient und hier den Studienärzt:innen zwei alternative Chemotherapie-Schemata zur Auswahl stehen.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der bereits anerkannte, beträchtliche Vorteil für die Patient:innen beim Endpunkt EFS (Rezidive) wird nun durch einen weiteren signifikanten, ebenfalls beträchtlichen Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben ergänzt. Angesichts der ungünstigen Prognose nach dem Auftreten eines Rezidivs im vorliegenden Anwendungsgebiet haben diese Vorteile ein weitaus größeres Gewicht als die beobachteten Nebenwirkungen. Dementsprechend ist in der Gesamtschau aus Sicht von MSD somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation anzuerkennen.	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Berlin. 2023.
2. Lehmann, B.D., J.A. Bauer, X. Chen, M.E. Sanders, A.B. Chakravarthy, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest, 2011. 121(7): p. 2750-67.
3. Kolečková, M., Z. Kolář, J. Ehrmann, G. Kořínková, and R. Trojanec. Age-associated prognostic and predictive biomarkers in patients with breast cancer. Oncol Lett, 2017. 13(6): p. 4201-4207.
4. Dent, R., M. Trudeau, K.I. Pritchard, W.M. Hanna, H.K. Kahn, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res, 2007. 13(15 Pt 1): p. 4429-34.
5. Chaudhary, L.N. Early stage triple negative breast cancer: Management and future directions. Semin Oncol, 2020. 47(4): p. 201-208.
6. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) – Survival. Stand: Januar. 2022.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Januar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 14.01.2025].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie). Vom 15. Dezember 2022.
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Therapiealgorithmen. Guidelines Breast. Version 2024.1D. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_2_6_Therapiealgorithmen.pdf [Zugriff am: 16.01.2025].
- I. 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie). Vom 15. Dezember 2022.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm->

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Pembrolizumab (D-830). Am 7. November 2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2022-B-121-z Pembrolizumab. Stand: Juni 2022.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Pembrolizumab. Vom 15. Dezember 2022.
15. Park-Simon, T.W., V. Müller, U.S. Albert, M. Banys Paluchowski, I. Bauerfeind, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2024. Breast Care (Basel), 2024. 19(3): p. 165-182.
16. Loibl, S., K.E. Weber, K.M. Timms, E.P. Elkin, E. Hahnen, 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): p. 2341-2347.
17. Geyer, C.E., W.M. Sikov, J. Huober, H.S. Rugo, N. Wolmark, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. Ann Oncol, 2022. 33(4): p. 384-394.
18. Sikov, W.M., D.A. Berry, C.M. Perou, B. Singh, C.T. Cirrincione, 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): p. 13-21.
19. von Minckwitz, G., A. Schneeweiss, S. Loibl, C. Salat, C. Denkert, 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): p. 747-56.
20. Shepherd, J.H., K. Ballman, M.C. Polley, J.D. Campbell, C. Fan, 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): p. 1323-1334.
21. Hahnen, E., B. Lederer, J. Hauke, S. Loibl, S. Kröber, 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): p. 1378-1385.
22. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Neoadjuvante (primäre) systemische Therapie. Guidelines Breast, Version 2024.1D. 2024. Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/fileadmin/ago->

[online/downloads/ leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_1_2_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf](https://www.leitlinien.org/online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_1_2_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf). [Zugriff am: 16.01.2025].

23. Loibl S, Rastogi P, Seiler S, Jackisch C, Lucas P, Denkert C, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Neoadjuvant Chemotherapy with Atezolizumab/Placebo in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Followed by Adjuvant Continuation of Atezolizumab/Placebo (GeparDouze). 2020.
24. Schmid, P., J. Cortes, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kümmel, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382(9): p. 810-821.
25. Schneeweiss, A., L.L. Michel, V. Möbus, H. Tesch, P. Klare, et al. Survival analysis of the randomised phase III GeparOcto trial comparing neoadjuvant chemotherapy of intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for patients with high-risk early breast cancer. *Eur J Cancer*, 2022. 160: p. 100-111.
26. Sparano, J.A., M. Wang, S. Martino, V. Jones, E.A. Perez, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 2008. 358(16): p. 1663-71.
27. Gluz O., K.-L.C., Marmé F., Thill M. . Use of Taxanes in Metastatic HER2-negative Breast Cancer – a Status Report; Einsatz von Taxanen beim metastasierten HER2-negativen Mammakarzinom – ein Statusreport. *Geburtsh Frauenheilk* 2020, 2020. 80: p. 399–409.
28. EUR-Lex. Summary of European Union decisions on marketing authorisations in respect of medicinal products from 1 October 2021 to 31 October 2021 (Published pursuant to Article 13 or Article 38 of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council). 2021. Verfügbar unter: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.C_.2021.478.01.0001.01.ENG&toc=OJ%3AC%3A2021%3A478%3. [Zugriff am: 22.01.2025].
29. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 4 A: Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5845/2022_06_16_Modul4A_Pembrolizumab.pdf. [Zugriff am: 16.01.2025].
30. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2024.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mindestens 2 Vortherapien). Vom 19. Mai 2022.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2+, nach 1 Vortherapie) Vom 2. Februar 2023.

**5.2 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.
(in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V.
[AGO] e.V.)**

Datum	16. Januar 2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Mammakarzinom, triple-negativ, neoadjuvant und adjuvant)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu Pembrolizumab (Mammakarzinom, triple-negativ, neoadjuvant und adjuvant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A24-104 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab: Triple-negative Mammakarzinome (TNBC), die negativ für den Östrogenrezeptor (ER), den Progesteronrezeptor (PR) und den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) sind, kommen in 10-15% aller frühen Mammakarzinomen vor und haben eine schlechtere Prognose verglichen mit anderen Mammakarzinomen [1]. Wenn beim TNBC eine Fernmetastasierung auftritt, haben die Patientinnen und Patienten eine sehr ungünstige Prognose mit einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 23% einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 5,4 Monate und ein Gesamtüberleben (OS) von 17,5 Monaten, wenn es mit einer (neo)adjuvanten Chemotherapie behandelt wird [2]. Das TNBC führt daher zu einer relevanten wirtschaftlichen und humanitären Belastung des Gesundheitswesens [3].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In den letzten Jahren ist die Bedeutung des Immunsystems auch beim Mammakarzinom immer mehr in den Fokus des Interesses gerückt. Speziell beim TNBC werden deutlich mehr somatische Mutationen und Neoantigene nachgewiesen als bei anderen molekularen Subtypen, welches für eine erhöhte Immunogenität spricht [4]. Tatsächlich konnte auch gezeigt werden, dass tumor-infiltrierende Lymphozyten (TILs) ihren stärksten prognostischen und prädiktiven Einfluss beim TNBC haben [5]. Die Rolle des Immunsystems beim Mammakarzinom ist zwiespältig. Neben einer tumorhemmenden, von Typ1-T-Helferzellen (TH1) orchestrierten, akuten Inflammation durch CD8 Lymphozyten, B Zellen oder M1 Makrophagen kann es auch zu einer tumorfördernden, TH2 gesteuerten, chronischen Inflammation durch M2 Makrophagen, regulatorischen T-Zellen oder Immuncheckpoints wie dem Programmed Death 1 (PD-1) oder dessen Liganden (PD-L1) kommen. Durch die dynamische Interaktion zwischen Immunsystem und Tumor kommt es zu unterschiedlichen Stadien der Tumorevolution (Elimination – Äquilibrium – Ausbruch) [6]. Um eine Zerstörung von Krebszellen durch das Immunsystem zu erreichen, müssen verschiedene Stadien schrittweise durchlaufen werden, die zusammengefasst als Krebs-Immunzell-Zyklus bezeichnet werden [7]. Eine wichtige therapeutische Zielstruktur innerhalb des Krebs-Immunzell-Zyklus stellen sogenannte "Immune Checkpoints" dar. Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICPi) blockieren die Interaktion von bestimmten Zelloberflächenproteinen, die als „Bremse“ von	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Immunreaktionen dienen. Der derzeit beim Mammakarzinom relevanteste immunologische Kontrollpunkt ist PD-1/PD-L1 [8]. Durch die Reaktion von PD-1 auf T-Zellen mit PD-L1, welches sowohl auf T-Zellen als auch auf Tumorzellen exprimiert werden kann, erfolgt eine Hemmung der T-Zell vermittelten Immunität gegen den Tumor. Durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern, sogenannten Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICPi), die PD-1 (Pembrolizumab) blockieren, kommt es zum „Lösen der Bremse“ des Immunsystems und dadurch zu gesteigerter Aktivität des Immunsystems gegen den Tumor. Die Effektivität kann durch Hinzunahme einer Chemotherapie in der Erstlinientherapie deutlich gesteigert werden und führt nicht nur zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sondern auch des Gesamtüberlebens [9]. Daher war es naheliegend, die ICPi auch beim frühen Mammakarzinom einzusetzen, da hier eine definitive Heilung der Patientinnen und Patienten mit einem frühen TNBC erreicht werden kann. Schmid et al. konnten in der Phase-III-Studie KEYNOTE-522 zeigen, dass die Gabe von Pembrolizumab zusätzlich zu einer neoadjuvanten Chemotherapie nicht nur zu einer Steigerung des pathologischen kompletten Ansprechens (pCR) sondern auch zu einer Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und aktuell auch des Gesamtüberlebens führt [10–12]. Das begrüßenswerte Ziel des vorliegenden IQWiG Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: 1) Fragestellung <i>Das IQWiG nennt als Ziel 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 mit hohem Rezidivrisiko. (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A24-104):</i> 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.	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 3 ff.:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach Operation: Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von:

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - I.8 - Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) Indikation erwachsene Patientinnen und Patienten^b 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 Zweckmäßige Vergleichstherapie^a eine Taxan- und Anthrazyklin^c-basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^d unter Auswahl von: ▪ Cyclophosphamid ▪ Docetaxel ▪ Doxorubicin ▪ Epirubicin ▪ Paclitaxel ▪ Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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. c. Die Durchführung eines Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieprotokolls ist laut G-BA unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.	– Cyclophosphamid – Docetaxel – Doxorubicin – Epirubicin – Paclitaxel – Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation [...] <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die neoadjuvante Behandlung neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Doxorubicin, Epirubicin, und Vincristin zugelassen. Für die adjuvante Behandlung sind neben Pembrolizumab

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d. Gemäß G-BA ist für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Zunächst teilt er das Anwendungsgebiet in 2 Patientengruppen: Patientinnen und Patienten mit Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) Patientinnen und Patienten mit Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) Für die 1. Patientengruppe benennt der pU dann eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, operationalisiert als Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid als neoadjuvante Therapie vor Operation sowie nach Operation beobachtendes Abwarten operationalisiert als Placebo als zweckmäßige	die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Olaparib zugelassen. zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Strahlentherapie in Betracht. zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Olaparib: Beschluss vom 16. Februar 2023 Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichstherapie. Für die 2. Patientengruppe benennt der pU keine zweckmäßige Vergleichstherapie sondern gibt an, dass für diese Patientengruppe keine Daten vorliegen. Das Vorgehen des pU, Fragestellung und zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der vorliegenden Evidenz zu bestimmen, ist nicht sachgerecht. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt entsprechend der in Tabelle 2 genannten Fragestellung und gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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. Vorgeschlagene Änderung: Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) ist international die Standardtherapie bei TNBC mit erhöhtem Rückfallrisiko.	Krankenhausbehandlung) – Methoden, welche von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind; in Kraft getreten am 20. März 2019: – Protonentherapie beim Mammakarzinom Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: – Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. In dem vorliegenden Verfahren ist keine schriftliche Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften oder der AkdÄ zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingegangen. Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannten Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Gemäß aktueller Leitlinie¹⁴ kann eine Chemotherapie, sofern indiziert, vor der Operation (neoadjuvant) oder nach dieser (adjuvant) durchgeführt werden. Dabei wird die neoadjuvante Behandlung bevorzugt empfohlen, sofern die gleiche systemische Chemotherapie sowohl adjuvant wie neoadjuvant in Betracht gezogen wird. Zur neoadjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms werden gemäß aktueller Leitlinie grundsätzlich dieselben Chemotherapiekombinationen wie zur adjuvanten Behandlung empfohlen. Dementsprechend wird zur neoadjuvanten Behandlung laut aktueller Leitlinie eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie empfohlen. Diese kann sowohl

¹⁴ Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2021;39(13):1485-1505.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sequentiell als auch kombiniert erfolgen. In Meta-Analysen wurde gezeigt, dass die Zugabe einer Taxan-basierten Chemotherapie zu einer Standard-Anthrazyklin-basierten Behandlung das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert. Bei Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieprotokollen sollen kardiale Risiken in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Die Wirkstoffe Paclitaxel, Cyclophosphamid und Docetaxel sind zwar für die adjuvante Therapie, jedoch nicht für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen, werden jedoch auch für die neoadjuvante Therapie empfohlen. In Meta-Analysen wurde zudem gezeigt, dass die Zugabe von

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Carboplatin das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert.¹⁵ Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Entsprechend der vorliegenden Evidenz kommt Carboplatin als Therapieoption infrage. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Platinderivate bzw. Platinkomplexe (Cisplatin/Carboplatin)

¹⁵ Mason SRE, Willson ML, Egger SJ, Beith J, Dear RF, Goodwin A. Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2023(9):Cd014805. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014805.pub2>.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		beim triple-negativen frühen Mammakarzinom zu beauftragen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen Cyclophosphamid, Docetaxel, Paclitaxel und Carboplatin den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung als zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV zu bestimmen. Sofern die Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie bereits in der neoadjuvanten Therapiesituation

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		erfolgt ist, besteht nach den Leitlinien keine Empfehlung für eine weitergehende, regelhafte antineoplastische Therapie in der postoperativen, adjuvanten Therapiesituation. In der Gesamtschau wird im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. [...]
	Anmerkung: 1) Studienpool und Studiendesign <i>Das IQWiG zieht für die die Nutzenbewertung die Studie KEYNOTE-522 heran. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde randomisiert kontrollierte Studie (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</i>	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 f.:</i> [...] Begründung: Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 vorgelegt, in der Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber Placebo in Kombination mit

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Rezidivrisiko, die keine vorherige Behandlung in diesem TNBC-Stadium erhalten hatten.</i> Studienpool und Studiendesign In die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 522 eingeschlossen, in der Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) verglichen wurde. Die Studie war nicht auf einen Vergleich entsprechend der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ausgelegt, dennoch ist die Studie mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet. Die Studie KEYNOTE 522 ist eine noch laufende, doppelblinde RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, bisher unbehandeltem, nicht metastasiertem TNBC mit hohem Rezidivrisiko. 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 zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation Placebo zur adjuvanten Behandlung verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem, nicht metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko, die keine vorherige Behandlung in diesem TNBC-Stadium erhalten hatten. Insgesamt wurden 1174 Patientinnen und Patienten in die Studie 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).

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. In beiden Behandlungsarmen konnte postoperativ eine Strahlentherapie eingesetzt werden, sofern diese indiziert war. Die Behandlung erfolgte maximal bis zum Abschluss der adjuvanten Behandlungsphase 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 oder dem Rückzug der Einwilligung. 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).	Die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von der adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie 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. Die derzeit noch laufende Studie KEYNOTE 522 wird an 177 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Co-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 522 sind die pathologische Komplettremission (pCR) und das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Einsatz eines einheitlichen Chemotherapieschemas in der neoadjuvanten Behandlung</i> Im Vergleichsarm sowie im Interventionsarm der Studie KEYNOTE 522 wurde als Chemotherapie in der neoadjuvanten Phase ausschließlich Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid über 4 Zyklen eingesetzt. <i>Intervention</i> Anders als in der Studie KEYNOTE 522, ist durch die Fachinformation von Pembrolizumab das Chemotherapieschema zur Kombination nicht fest vorgegeben. Somit erlaubt die Studie lediglich Aussagen für die Kombination von Pembrolizumab mit dem in der Studie eingesetzten Chemotherapieregime. <i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation festgelegt. Die Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass erwartet wird, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (im Sinne einer Multi-Komparator Studie) ist somit nicht umgesetzt. Es ist unklar, inwieweit sich die Vorgabe eines für die Patientinnen und Patienten einheitlichen	Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UE). [...] <u>Limitation der Studie KEYNOTE 522</u> Die vorliegende Zulassung basiert auf der neoadjuvanten Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Chemotherapie wird hierbei nicht näher präzisiert und das zugelassene Anwendungsgebiet schränkt auch nicht auf die in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzten Chemotherapeutika Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid ein.¹⁶ Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die pivotale Studie KEYNOTE 522 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in

¹⁶ Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - EMEA/H/C/003820/II/0110; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chemotherapieschemas in der Studie auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt. Das in der Studie eingesetzte Chemotherapieschema stellt eine der Empfehlungen aktueller Leitlinien dar, nicht jedoch den alleinigen Therapiestandard einer neoadjuvanten Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. 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 unklar, ob das in der Studie eingesetzte Chemotherapieschema für die in der Studie KEYNOTE 522 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapie darstellt. Im Stellungnahmeverfahren der Erstbewertung zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beschrieben die klinischen Experten den Einsatz von Carboplatin als Therapiestandard insbesondere in der kurativen Situation der jüngeren Hochrisikogruppe von Patientinnen und Patienten. Es wird daher insgesamt davon ausgegangen, dass trotz der fehlenden Auswahlmöglichkeiten in der Studie KEYNOTE 522 eine hinreichend adäquate Behandlung der Patientinnen und Patienten gewährleistet war. In der Gesamtschau wird die Studie in der vorliegenden Situation trotz der beschriebenen Unsicherheiten zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Unsicherheiten werden in der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt. Darüber hinaus erlaubt die Studie lediglich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt	Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und einer Monotherapie mit Pembrolizumab (adjuvant) untersucht wird. Weitere Chemotherapie-Kombinationspartner werden in der Studie nicht untersucht. Hinsichtlich der Möglichkeit der Kombination mit einer anderen Chemotherapie, als die in der Studie KEYNOTE 522 angewendete, führt die EMA im EPAR aus, dass es sich bei einem Anthrazyklin-basierten Regime gefolgt von einem Taxan-basierten Regime um die bevorzugte Therapie im Anwendungsgebiet handelt und der Einsatz von Carboplatin eine Behandlungsoption zur Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms sei. Mögliche weitere Chemotherapie-Kombinationspartner konkret für die Behandlung mit Pembrolizumab werden im EPAR jedoch nicht benannt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Stellungnehmern ebenfalls dargelegt, dass es sich bei der in der

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid nicht die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, können anhand der Studie KEYNOTE 522 keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. Umsetzung des beobachtenden Abwartens in der adjuvanten Behandlung Die adjuvante Phase der Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Zwar bilden die in der Studie KEYNOTE 522 durchgeführten Untersuchungen die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie nicht vollständig ab. Das Untersuchungsregime in der Studie KEYNOTE 522 wird aber insgesamt für die vorliegende Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen. Die randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie KEYNOTE-522 untersuchte die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie verglichen mit neoadjuvanter Chemotherapie alleine bei Patientinnen mit frühem TNBC und erhöhtem Rückfallrisiko [10–12]. In	Studie verwendeten Chemotherapiekombination um einen Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet handelt. Somit wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung allein für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) Daten vorgelegt. Die Formulierung des Anwendungsgebiets schließt jedoch nicht aus, dass Pembrolizumab in Kombination mit weiteren Chemotherapieoptionen angewendet werden kann. Neben dem vom pharmazeutischen Unternehmer in der Studie angewendeten Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapieregime werden in den Leitlinien weitere Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Chemotherapieregimes empfohlen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Phase-3-Studie wurden Patientinnen mit zuvor unbehandeltem TNBC im Stadium II oder III im Verhältnis 2:1 nach dem Zufallsprinzip entweder mit einer neoadjuvante Therapie mit vier Zyklen Pembrolizumab (200 mg) alle 3 Wochen plus Paclitaxel und Carboplatin (784 Patientinnen) oder mit Placebo alle 3 Wochen plus Paclitaxel und Carboplatin (390 Patientinnen) behandelt; die beiden Gruppen erhielten dann zusätzlich vier Zyklen von Pembrolizumab oder Placebo, und beide Gruppen erhielten Doxorubicin und Cyclophosphamid oder Epirubicin und Cyclophosphamid. Nach der endgültigen Operation erhielten die Patientinnen bis zu neun Zyklen lang alle drei Wochen adjuvant Pembrolizumab oder Placebo. Die primären Endpunkte waren pCR zum Zeitpunkt der endgültigen Operation und das ereignisfreie Überleben (EFS). Die pCR konnte durch die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab signifikant von 51,2% auf 64,8% gesteigert werden, die Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen des Grades 3 oder höher, die überwiegend in der neoadjuvanten Phase auftraten, betrug 78,0 % in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe und 73,0 % in der Placebo-	Im Unterschied zur Fragestellung der Zulassung, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet wird, ist für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beurteilen, inwieweit in Bezug auf die vorliegenden patientenrelevanten therapeutischen Effekte eine Extrapolation auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner vorgenommen werden könnte. Als Chemotherapie können auch Variationen im Behandlungsregime in Bezug auf die Chemotherapie in Betracht kommen. Hinsichtlich der Wirkung in Kombination mit Pembrolizumab bzw. mit Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde bislang nur eine bestimmte Auswahl an Chemotherapie-Kombinationspartnern in Phase 3-Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht (Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid).

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chemotherapie-Gruppe [10]. Das geschätzte EFS nach 36 Monaten betrug 84,5% (95% Konfidenzintervall [KI], 81,7 - 86,9) in der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe im Vergleich zu 76,8% (95% KI 72,2 - 81,4) in der Placebo-Chemotherapiegruppe (Hazard Ratio [HR] 0,63; 95% KI 0,48 - 0,82; $P < 0,001$). Die Hazard Ratio für das krankheitsfreie Überleben in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Chemotherapie-Gruppe betrug 0,61 (95% KI 0,46 - 0,82). Die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 60 Monaten betrug 86,6 % (95 % KI 84,0 - 88,8) in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe, verglichen mit 81,7 % (95 % KI 77,5 - 85,2) in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe ($P = 0,002$). Unerwünschte Ereignisse traten überwiegend in der neoadjuvanten Phase auf und entsprachen mit den bekannten Sicherheitsprofilen von Pembrolizumab und Chemotherapie. Die Autoren schlossen daraus, dass bei Patientinnen mit frühem TNBC die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab plus Chemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten	Aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegen keine entsprechend aussagekräftigen Daten und auch keine Erkenntnisse nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Kenntnisse vor, die mit hinreichender Sicherheit annehmen lassen könnten, dass die vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner übertragbar seien. Dies führt in der vorliegenden Bewertung des G-BA im Ergebnis zu entsprechend unterschiedlichen Aussagen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zum einen für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant), und zum anderen für Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pembrolizumab-Behandlung nach der Operation, zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben führt als eine neoadjuvante Chemotherapie allein. Wir begrüßen, das das IQWiG die gewählte leitliniengerechte anthrazyklin-, taxan- und platinhaltige neoadjuvante Chemotherapie akzeptiert und die Studie zur Nutzenbewertung heranzieht. Allerdings lässt sich die Ansicht des IQWiG nicht nachvollziehen, dass für Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid nicht die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, anhand der Studie KEYNOTE 522 keine Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab getroffen werden können. Vorgeschlagene Änderung: Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) ist international die Standardtherapie bei TNBC mit erhöhtem Rückfallrisiko. Es ist evident, dass aufgrund von etwaigen	Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant). [...]

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Komorbiditäten nicht jede Patientin mit ein und demselben Chemotherapieregime behandelt werden kann. Dennoch besteht der Zusatznutzen durch die Hinzunahme von Pembrolizumab.	
	Anmerkung: 1) Verzerrungspotential <i>Das IQWiG sieht ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotential für die Studie KEYNOTE-522 und ein niedriges endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Scheitern des kurativen Therapieansatzes und brusterhaltende Operation. Für die Ergebnisse der übrigen patientenrelevanten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial allerdings als hoch eingestuft. Insbesondere wird für das Gesamtüberleben das Verzerrungspotential als hoch eingestuft. Laut Einschätzung des IQWiG liegen für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) keine geeigneten Daten vor. Insgesamt gibt das IQWiG an, dass die</i>	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 9 ff.:</i> [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> a) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> [...] <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 herabgesetzt sei und schlussfolgert daraus, dass aufgrund dieser Unsicherheiten für die Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie KEYNOTE 522 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</i> Verzerrungspotenzial Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 522 als niedrig eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Scheitern des kurativen Therapieansatzes und brusterhaltende Operation wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da die Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten in relevantem Umfang Therapieoptionen, die in aktuellen Leitlinien empfohlen werden, nicht umfasste. 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 geeigneten Daten vor. Dies ist begründet in den studiendesignbedingt schnell und differenziell abnehmenden Rücklaufquoten, der fehlenden Erhebung der Endpunkte zwischen der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase und den potenziell unterschiedlich langen Zeiträumen zwischen diesen Phasen. 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	Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie KEYNOTE 522 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Hinweis eingestuft. [...]

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist endpunktübergreifend die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 herabgesetzt. Dies ist durch die fehlende Wahlmöglichkeit des Chemotherapieschema, welches in beiden Studienarmen fest vorgeschrieben war, begründet. Insgesamt können aufgrund dieser Unsicherheiten für die Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie KEYNOTE 522 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Wir begrüßen, dass das IQWiG das endpunktübergreifende Verzerrungspotential als niedrig einstuft. Das vom IQWiG gesehene hohe Verzerrungspotential weiterer patientenrelevanter Endpunkte kann allerdings nicht nachvollzogen werden. Insbesondere können wir nicht nachvollziehen, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 herabgesetzt sei und dass aufgrund dieser Unsicherheiten für die Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie KEYNOTE 522 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 60 Monaten betrug 86,6 % in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe, verglichen mit 81,7 % in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe (P = 0,002). Dieser Vorteil von 4,9% nach 5 Jahren durch den zusätzlichen Einsatz von Pembrolizumab ist in der kurativen Situation beim TNBC beispiellos und hat zu einer Empfehlung in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen geführt [13–16]. Vorgeschlagene Änderung: Das mögliche Verzerrungspotential kann bei dem relevantem Vorteil für die Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht als relevant angesehen werden.	
	Anmerkung: 1) Ergebnisse Mortalität <i>Das IQWiG sieht einen statistisch signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben für Pembrolizumab plus Chemotherapie.</i> Ergebnisse	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 9 ff.:</i> [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Mortalität</i> <i>Gesamtüberleben</i> Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant). Die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 60 Monaten betrug 86,6 % (95 % KI 84,0 - 88,8) in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe, verglichen mit 81,7 % (95 % KI 77,5 bis 85,2) in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe (P = 0,002) [12]. Wir begrüßen, dass das IQWiG den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Pembrolizumab sieht. Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung	a) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. [...]

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Morbidität <i>Das IQWiG sieht für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für brusterhaltende Operationen sowie für Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird dagegen kein Vorteil durch die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab gesehen.</i> Morbidität <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> <i>Operationalisierung</i> Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes dargestellt über das ereignisfreie Überleben als Zeit bis zum Ereignis (Effektmaß Hazard Ratio) und als das Eintreten des Ereignisses (Effektmaß Relatives Risiko). Beide Auswertungen umfassen jeweils die Ereignisse lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert, lokale Progression, die eine	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 9 ff.:</i> [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> a) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> [...] <u>Morbidität</u> <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und ereignisfreies Überleben)</i> Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Operation verhindert, positiver Resektionsrand bei der letzten Operation, Lokalrezidiv, Fernrezidiv, Fernmetastasen, zweiter primärer Tumor und Tod unabhängig von der Ursache. <i>Ergebnis</i> Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant). <i>Brusterhaltende Operation</i> 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 Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.	Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt sowohl mit dem Endpunkt Ereignisrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse: – lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert – lokale Progression, die eine Operation verhindert – positiver Resektionsrand bei der letzten Operation – Lokalrezidiv

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Symptomatik</i> Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. <i>Gesundheitszustand</i> Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Gesundheitsbezogene Lebensqualität Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus	– Fernrezidiv – Fernmetastasen – zweiter primärer Tumor – Tod unabhängig von der Ursache Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden. Sowohl in der Ereignisrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Wir begrüßen, dass das IQWiG den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Reduktion der Rückfälle und ein geringeres Scheitern des kurativen Therapieansatzes durch Pembrolizumab sieht. Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung	Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt. <i>Pathologische Komplettremission (pCR)</i> Der Endpunkt pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) ist einer der beiden co-primären Endpunkte in der Studie KEYNOTE 522 und wurde in der Studie definiert als der Anteil der Patienten, bei denen keine invasiven Tumorzellen im Resektat aus der Brust und den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden. Für den Endpunkt pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten in der Erstbewertung geht zwar hervor, dass im Falle einer pathologischen

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Komplettremission von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden kann, jedoch gibt es bisher keine belastbaren Daten auf Studienebene, die zeigen, dass Unterschiede bezüglich der pCR-Rate zwischen den Studienarmen auch Unterschiede hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens zuverlässig vorhersagen. Insgesamt stellt die pCR derzeit keinen validen Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier auch keine Nachweise für eine Validierung des Surrogatendpunkts vorgelegt. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt. <i>Brusterhaltende Operation (BCS)</i> Der Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) ist in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Rate derjenigen Patienten, die brusterhaltend operiert werden konnten.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt Brusterhaltende Operation zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Symptomatik und Gesundheitszustand</i> In der Studie KEYNOTE 522 wurde der Endpunkt Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KEYNOTE 522 mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala (VAS) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 7. Datenschnitt für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 sowie für die VAS des EQ-5D vor. Die Auswertung erfolgte jeweils über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 (neoadjuvant und adjuvant) mittels eines cLDA-Modells (constrained Longitudinal Data Analysis) vom Beginn der Behandlung bis zum Long-Term-Follow-up 12 Monate nach Randomisierung.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Erhebungen zu den patientenberichteten Endpunkten wurden nach Studienprotokoll zu Beginn von Zyklus 1, 5 und 8 der neoadjuvanten Behandlungsphase und von Zyklus 1, 5 und 9 der adjuvanten Behandlungsphase durchgeführt, sofern bis dahin kein Therapieabbruch vorlag. Zusätzlich waren Erhebungen 12 Monate und 24 Monate nach Randomisierung im Rahmen des Long-term-Follow-up vorgesehen. In diesen traten Patientinnen und Patienten bei Therapieabbruch oder nach Komplettierung der adjuvanten Behandlung über. Eine Ausnahme stellte der Therapieabbruch wegen Progress oder Rezidivs dar, in diesem Fall erfolgte kein Übertritt in den Long-Term-Follow-up sondern die Beobachtung endete. Der Zeitraum direkt nach Abbruch der Behandlung wird somit in allen in die Auswertungen eingehenden Erhebungen nicht erfasst. Zudem ergeben sich aus der Operationalisierung variable Zeiträume

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase in denen keine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte. Der Zeitraum zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase ist Bestandteil der Studie, daher sollten die Fragebögen kontinuierlich weiter erhoben werden. Ferner liegen keine Angaben hinsichtlich der Dauer des Zeitraums vor, und ob sich der Zeitraum zwischen den Studienarmen unterscheidet. Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor. Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) hinsichtlich der Vermeidung des Scheitern des kurativen Therapieansatzes vor. Hinsichtlich des Endpunkts Brusterhaltende Operation (BCS)

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor. [...]
	Anmerkung: Nebenwirkungen Das IQWiG sieht für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs sowie für spezifische UEs, nicht aber für schwere UEs jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nebenwirkungen SUEs und Abbruch wegen UEs Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab in Kombination mit	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 9 ff.:</i> [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> a) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> [...]

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (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 Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant), ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Spezifische UEs Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten(adjuvant). 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	<u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i> In der Studie KEYNOTE 522 trat im Interventionsarm bei 99,2 % und im Vergleichsarm bei 100 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE</i> Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) zeigt sich kein statistisch

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs) Für die Endpunkte 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 der Intervention. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant). Wir können die Unterschiede bei den unerwünschten Wirkungen nachvollziehen. Dennoch handelt es sich hierbei zumeist um transiente und oft immunvermittelte Nebenwirkungen, die sich effektiv behandeln lassen [17, 18]. Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung, allerdings sollten zumeist gut behandelbare unerwünschte Wirkungen nicht gegen die Verlängerung des Gesamtüberlebens aufgerechnet werden.	signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. <i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i> Für die spezifischen UE immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUE), Endokrine Erkrankungen (schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UE) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE insgesamt ein Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vor. [...]

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: 1) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen <i>Das IQWiG sieht für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid die nach ärztlicher Maßgabe geeignete neoadjuvante Chemotherapie darstellt, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid nicht die nach ärztlicher Maßgabe geeignete neoadjuvante Chemotherapie darstellt, ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie</i>	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 7 ff.:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: a) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab Monotherapie (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>(neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</i> 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 (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet: In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts. Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben und den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes jeweils 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 zu 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).	Rezidivrisiko, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor. b) <u>Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> Für Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie außer Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie außer Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder früherem triple-negativen

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für sämtliche patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Die Vorteile in den Endpunkten Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes überwiegen in der Abwägung des Zusatznutzens, werden jedoch durch die zahlreichen Nachteile bei den Nebenwirkungen, insbesondere SUEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und Abbrüche wegen UEs, relativiert. Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid die nach ärztlicher Maßgabe geeignete neoadjuvante Chemotherapie darstellt, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid nicht die nach ärztlicher Maßgabe geeignete neoadjuvante Chemotherapie darstellt, ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant).	Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 vorgelegt, in der 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 verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem, nicht metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit hohem

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie oben ausgeführt sehen wir bezüglich der Rezidive Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die vom IQWiG gesehenen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden können wir <i>in praxi</i> nur eingeschränkt nachvollziehen, da die aufgeführten unerwünschten Wirkungen zumeist vorübergehend und gut zu behandeln sind. Die hier beschriebenen Symptome liegen im üblichen Bereich von therapiebedingten Nebenwirkungen einer zusätzlichen Therapie mit ICPI, die ärztlicherseits effektiv behandelt werden können. Die klinische Erfahrung zeigt, dass vorübergehende unerwünschte Wirkungen in diesem Ausmaß von erkrankten Frauen in einer kurativen Situation akzeptiert werden, da für sie die Verhinderung eines Rezidivs entscheidend ist. Eine aktuelle Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) in KEYNOTE-522 zeigte, dass die Therapie mit Pembrolizumab keinen negativen Einfluss auf die HRQoL im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Patientinnen mit zuvor unbehandeltem TNBC im Frühstadium hatte, was den klinischen Nutzen dieser Therapie unterstreicht [19].	Rezidivrisiko, die keine vorherige Behandlung in diesem TNBC-Stadium erhalten hatten. Insgesamt wurden 1174 Patientinnen und Patienten in die Studie 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), Tumorgöße (T1/T2 vs. T3/T4) und Carboplatin-Therapieschema (alle 3 Wochen vs. einmal wöchentlich). Die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von der adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie im Interventionsarm entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die neoadjuvante Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte in beiden

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A24-104 Version 1.0 dargestellten Fazit Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 786 680 818">Indikation</th><th data-bbox="703 786 1084 850">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th><th data-bbox="1106 786 1464 850">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 866 680 1201">erwachsene Patientinnen und Patienten^b 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</td><td data-bbox="703 866 1084 1265"> eine Taxan- und Anthrazyklin^c-basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^d unter Auswahl von: ▪ Cyclophosphamid ▪ Docetaxel ▪ Doxorubicin ▪ Epirubicin ▪ Paclitaxel ▪ Carboplatin </td><td data-bbox="1106 866 1464 1153"> Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: ▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^e </td></tr> </tbody> </table> gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b 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 Taxan- und Anthrazyklin^c-basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^d unter Auswahl von: ▪ Cyclophosphamid ▪ Docetaxel ▪ Doxorubicin ▪ Epirubicin ▪ Paclitaxel ▪ Carboplatin	Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: ▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^e	Studienarmen zunächst in 4 Zyklen à 3 Wochen mit Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von weiteren 4 Zyklen à 3 Wochen mit Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid. Die derzeit noch laufende Studie KEYNOTE 522 wird an 177 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Co-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 522 sind die pathologische Komplettremission (pCR) und das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UE). [...] <u>Limitation der Studie KEYNOTE 522</u> Die vorliegende Zulassung basiert auf der neoadjuvanten Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Chemotherapie wird hierbei nicht näher
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens						
erwachsene Patientinnen und Patienten ^b 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 Taxan- und Anthrazyklin^c-basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^d unter Auswahl von: ▪ Cyclophosphamid ▪ Docetaxel ▪ Doxorubicin ▪ Epirubicin ▪ Paclitaxel ▪ Carboplatin	Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: ▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^e						

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid nicht die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: ▪ Zusatznutzen nicht belegt a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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. c. Die Durchführung eines Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieprotokolls ist laut G-BA unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen. d. Gemäß G-BA ist für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.	präzisiert und das zugelassene Anwendungsgebiet schränkt auch nicht auf die in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzten Chemotherapeutika Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid ein.¹⁷ Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die pivotale Studie KEYNOTE 522 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und einer Monotherapie mit Pembrolizumab (adjuvant) untersucht wird. Weitere Chemotherapie-Kombinationspartner werden in der Studie nicht untersucht. Hinsichtlich der Möglichkeit der Kombination mit einer anderen Chemotherapie, als die in der Studie KEYNOTE 522 angewendete, führt

¹⁷ Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - EMEA/H/C/003820/II/0110; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	e. In die Studie KEYNOTE 522 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie lediglich 1 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 entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung. Insbesondere muss berücksichtigt werden, dass wir es hier mit einer kurativen Behandlungssituation zu tun haben, in der die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei erhaltener Lebensqualität äußerst relevant für die betroffenen Patientinnen ist. Das Gesamtüberlebens durch Hinzunahme von Pembrolizumab wird deutlich verbessert: Die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 60 Monaten betrug 86,6 % (95 % Konfidenzintervall [CI], 84,0 - 88,8) in der	die EMA im EPAR aus, dass es sich bei einem Anthrazyklin-basierten Regime gefolgt von einem Taxan-basierten Regime um die bevorzugte Therapie im Anwendungsgebiet handelt und der Einsatz von Carboplatin eine Behandlungsoption zur Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms sei. Mögliche weitere Chemotherapie-Kombinationspartner konkret für die Behandlung mit Pembrolizumab werden im EPAR jedoch nicht benannt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Stellungnehmern ebenfalls dargelegt, dass es sich bei der in der Studie verwendeten Chemotherapiekombination um einen Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet handelt. Somit wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung allein für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe, verglichen mit 81,7 % (95 % CI, 77,5 - 85,2) in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe (P = 0,002). Die nicht stratifizierte Hazard Ratio für den Tod betrug vor der 2-Jahres-Nachuntersuchung 0,87 (95 % KI, 0,57 - 1,32) und danach 0,51 (95 % KI, 0,35 - 0,75). Die gewichtete durchschnittliche Hazard Ratio mit Gewichtungen der Anzahl der Ereignisse vor und nach der 2-Jahres-Nachuntersuchung lag bei 0,66 [12]. Daher sehen wir eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Vorgeschlagene Änderung: Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir Hinweise für einen klinisch relevanten beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.	Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) Daten vorgelegt. Die Formulierung des Anwendungsgebiets schließt jedoch nicht aus, dass Pembrolizumab in Kombination mit weiteren Chemotherapieoptionen angewendet werden kann. Neben dem vom pharmazeutischen Unternehmer in der Studie angewendeten Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapieregime werden in den Leitlinien weitere Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Chemotherapieregimes empfohlen. Im Unterschied zur Fragestellung der Zulassung, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet wird, ist für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beurteilen, inwieweit in Bezug auf die vorliegenden patientenrelevanten therapeutischen Effekte eine Extrapolation auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner vorgenommen werden könnte.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Als Chemotherapie können auch Variationen im Behandlungsregime in Bezug auf die Chemotherapie in Betracht kommen. Hinsichtlich der Wirkung in Kombination mit Pembrolizumab bzw. mit Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde bislang nur eine bestimmte Auswahl an Chemotherapie-Kombinationspartnern in Phase 3-Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht (Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid). Aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegen keine entsprechend aussagekräftigen Daten und auch keine Erkenntnisse nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Kenntnisse vor, die mit hinreichender Sicherheit annehmen lassen könnten, dass die vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner übertragbar seien. Dies führt in der vorliegenden Bewertung des G-BA im Ergebnis zu entsprechend unterschiedlichen Aussagen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zum einen für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant), und zum anderen für Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant). <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		a) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. <u>Morbidität</u> <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und ereignisfreies Überleben)</i>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt sowohl mit dem Endpunkt Ereignisrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse: – lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert – lokale Progression, die eine Operation verhindert

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		– positiver Resektionsrand bei der letzten Operation – Lokalrezidiv – Fernrezidiv – Fernmetastasen – zweiter primärer Tumor – Tod unabhängig von der Ursache Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden. Sowohl in der Ereignisrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Pembrolizumab in

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt. <i>Pathologische Komplettremission (pCR)</i> Der Endpunkt pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) ist einer der beiden co-primären Endpunkte in der Studie KEYNOTE 522 und wurde in der Studie definiert als der Anteil der Patienten, bei denen keine invasiven Tumorzellen im Resektat aus der Brust und den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden. Für den Endpunkt pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten in der Erstbewertung geht zwar hervor, dass im Falle einer pathologischen Komplettremission von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden kann, jedoch gibt es bisher keine belastbaren Daten auf Studienebene, die zeigen, dass Unterschiede bezüglich der pCR-Rate zwischen den Studienarmen auch Unterschiede hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens zuverlässig vorhersagen. Insgesamt stellt die pCR derzeit keinen validen Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier auch keine Nachweise für eine Validierung des Surrogatendpunkts vorgelegt. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt. <i>Brusterhaltende Operation (BCS)</i> Der Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) ist in der Studie KEYNOTE 522 definiert

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		als Rate derjenigen Patienten, die brusterhaltend operiert werden konnten. Für den Endpunkt Brusterhaltende Operation zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Symptomatik und Gesundheitszustand</i> In der Studie KEYNOTE 522 wurde der Endpunkt Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KEYNOTE 522 mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala (VAS) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 7. Datenschnitt für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 sowie für die VAS des EQ-5D vor. Die Auswertung erfolgte jeweils über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 (neoadjuvant und adjuvant) mittels eines cLDA-Modells (constrained Longitudinal Data Analysis) vom Beginn der Behandlung bis zum

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Long-Term-Follow-up 12 Monate nach Randomisierung. Die Erhebungen zu den patientenberichteten Endpunkten wurden nach Studienprotokoll zu Beginn von Zyklus 1, 5 und 8 der neoadjuvanten Behandlungsphase und von Zyklus 1, 5 und 9 der adjuvanten Behandlungsphase durchgeführt, sofern bis dahin kein Therapieabbruch vorlag. Zusätzlich waren Erhebungen 12 Monate und 24 Monate nach Randomisierung im Rahmen des Long-term-Follow-up vorgesehen. In diesen traten Patientinnen und Patienten bei Therapieabbruch oder nach Komplettierung der adjuvanten Behandlung über. Eine Ausnahme stellte der Therapieabbruch wegen Progress oder Rezidivs dar, in diesem Fall erfolgte kein Übertritt in den Long-Term-Follow-up sondern die Beobachtung endete. Der Zeitraum direkt nach Abbruch der Behandlung wird somit in allen in die Auswertungen eingehenden Erhebungen nicht erfasst.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zudem ergeben sich aus der Operationalisierung variable Zeiträume zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase in denen keine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte. Der Zeitraum zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase ist Bestandteil der Studie, daher sollten die Fragebögen kontinuierlich weiter erhoben werden. Ferner liegen keine Angaben hinsichtlich der Dauer des Zeitraums vor, und ob sich der Zeitraum zwischen den Studienarmen unterscheidet. Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor. Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) hinsichtlich der Vermeidung des Scheitern des kurativen

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapieansatzes vor. Hinsichtlich des Endpunkts Brusterhaltende Operation (BCS) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor. <u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 7. Datenschnitt für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 vor. Die Auswertung erfolgte – wie oben für den Endpunkt Symptomatik dargelegt – jeweils über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 (neoadjuvant und adjuvant) mittels eines cLDA-Modells (constrained Longitudinal Data Analysis) vom Beginn der Behandlung bis zum Long-Term-Follow-up 12 Monate nach Randomisierung.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt Lebensqualität liegen, wie bereits für den Endpunkt Symptomatik beschrieben, keine bewertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i> In der Studie KEYNOTE 522 trat im Interventionsarm bei 99,2 % und im Vergleichsarm bei 100 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE</i> Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. <i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i> Für die spezifischen UE immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUE), Endokrine Erkrankungen (schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UE) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE insgesamt ein Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vor. <u>Gesamtbewertung</u>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. In der Kategorie Morbidität zeigt sich bezüglich des Scheiterns des kurativen

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapieansatzes, operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant). Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor. Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und im Detail bei den spezifischen UE. In der Gesamtbetrachtung stehen der relevanten Verbesserung in der Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt. Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass die Vorteile im Gesamtüberleben und hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegen und insgesamt eine relevante

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Verbesserung des therapie relevanten Nutzens vorliegt. Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant) in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie KEYNOTE 522 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Hinweis eingestuft. b) <u>Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

- **Literatur**

1. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA (2007) Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13(15 Pt 1):4429–4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
2. Li CH, Karantza V, Aktan G, Lala M (2019) Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literature review. *Breast Cancer Res* 21(1):143. doi:10.1186/s13058-019-1210-4
3. Huang M, Haiderali A, Fox GE, Frederickson A, Cortes J, Fasching PA, O'Shaughnessy J (2022) Economic and Humanistic Burden of Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. doi:10.1007/s40273-021-01121-7
4. Narang P, Chen M, Sharma AA, Anderson KS, Wilson MA (2019) The neoepitope landscape of breast cancer: implications for immunotherapy. *BMC Cancer* 19(1):200. doi:10.1186/s12885-019-5402-1
5. Denkert C, Minckwitz G von, Brase JC, Sinn BV, Gade S, Kronenwett R, Pfitzner BM, Salat C, Loi S, Schmitt WD, Schem C, Fisch K, Darb-Esfahani S, Mehta K, Sotiriou C, Wienert S, Klare P, Andre F, Klauschen F, Blohmer J-U, Krappmann K, Schmidt M, Tesch H, Kummel S, Sinn P, Jackisch C, Dietel M, Reimer T, Untch M, Loibl S (2015) Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 33(9):983–991. doi:10.1200/JCO.2014.58.1967
6. Emens LA (2018) Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 24(3):511–520. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3001
7. Chen DS, Mellman I (2013) Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39(1):1–10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012
8. Ribas A (2015) Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med* 373(16):1490–1492. doi:10.1056/NEJMp1510079
9. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Perez-Garcia J, Iwata H, Masuda N, Torregroza Otero M, Gokmen E,

- Loi S, Guo Z, Zhou X, Karantza V, Pan W, Schmid P (2022) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 387(3):217–226. doi:10.1056/NEJMoa2202809
10. Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J (2020) Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 382(9):810–821. doi:10.1056/NEJMoa1910549
 11. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Andersen J, Patt D, Danso M, Ferreira M, Mouret-Reynier M-A, Im S-A, Ahn J-H, Gion M, Baron-Hay S, Boileau J-F, Ding Y, Tryfonidis K, Aktan G, Karantza V, O'Shaughnessy J (2022) Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 386(6):556–567. doi:10.1056/NEJMoa2112651
 12. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Puztai L, Kümmel S, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Im S-A, Untch M, Fasching PA, Mouret-Reynier M-A, Foukakis T, Ferreira M, Cardoso F, Zhou X, Karantza V, Tryfonidis K, Aktan G, O'Shaughnessy J (2024) Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 391(21):1981–1991. doi:10.1056/NEJMoa2409932
 13. Loibl S, André F, Bachelot T et al (2024) Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 35(2):159–182. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016
 14. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, Denkert C, Poortmans P, Weber WP, Thürlimann B (2023) Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 34(11):970–986. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.017
 15. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL (2022) Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 40(15):1696–1698. doi:10.1200/JCO.22.00503

16. Park-Simon T-W, Müller V, Albert U-S et al (2024) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2024. *Breast Care (Basel)* 19(3):165–182. doi:10.1159/000538596
17. (2020) S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032/054OL. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-054OLI_S3_Supportiv_2020-07-abgelaufen.pdf. Zugriffen: 07. Januar 2025
18. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA (2018) Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 36(17):1714–1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385
19. Dent R, Cortés J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Haiderali A, Jia L, Nguyen AM, Pan W, O'Shaughnessy J, Schmid P (2024) Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy/adjuvant pembrolizumab for early-stage triple-negative breast cancer: quality-of-life results from the randomized KEYNOTE-522 study. *J Natl Cancer Inst* 116(10):1654–1663. doi:10.1093/jnci/djae129

5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2025 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht. Pembrolizumab ist unter anderem zugelassen für 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Taxan- und Anthrazyklin - basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin, gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation, fest. Für die Beurteilung des Zusatznutzens bildet das IQWiG zwei Subgruppen. Für A) Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für B) Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid nicht die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Einschätzung weicht von der des Herstellers ab, der für Patientinnen und Patienten mit Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Für Patientinnen und Patienten mit Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) leitet der Hersteller keinen Zusatznutzen ab.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	22. Januar 2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (nachfolgend Daiichi Sankyo) nimmt als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Keytruda® (Pembrolizumab) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Bericht-Nr. 1907) in der folgenden Indikation: 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.	
Einleitung Der pU erläutert im Dossier, dass der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (<i>event-free-survival</i>, EFS) ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Es gehen laut pU verschiedene Ereignisse innerhalb der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase in den Endpunkt EFS ein: Im Rahmen der neoadjuvanten Behandlung bedeutet eine lokale Progression, die eine Operation ohne Resektionsrand unmöglich macht oder generell jede Operation verhindert das Ende der Behandlung mit kurativer Intention. Dies stellt eine patientenrelevante Komponente des Endpunkts Ereignisfreies Überleben dar. Dies trifft auch für das Auftreten von Fernmetastasen in der neoadjuvanten Therapiephase zu. Jene Patient:innen mit Fernmetastasen sind für eine Operation ausgeschlossen und müssen eine palliativen Therapie als nächsten	Die Anmerkungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 9 ff.:</i> [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> a) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> [...] <u>Morbidität</u>

Stellungnehmer: Daiichi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schritt erhalten. Gleichmaßen ist ein Rezidiv im Rahmen der bzw. nach einer adjuvanten Behandlung patientenrelevant (1). Ebenfalls patientenrelevant ist das Auftreten eines zweiten Primärtumors. Jedes der genannten Ereignisse löst unmittelbar eine nächste Therapieentscheidung aus, die mit umfangreichen therapeutischen Maßnahmen für die Patient:innen verbunden ist (2, 3-5). Das Einzelereignis Tod geht ebenfalls in den Endpunkt EFS mit ein und ist selbst zweifelsfrei patientenrelevant. Anmerkung Daiichi Sankyo teilt das Verständnis des pUs, dass der Endpunkt EFS als patientenrelevant einzustufen ist. Er stellt in der vorliegenden neoadjuvanten und adjuvanten Behandlungssituation das Scheitern des kurativen Therapieansatzes dar. Das EFS stellt für Patient:innen einen entscheidenden Faktor dar, da es direkt mit der Lebensqualität und der psychologischen Belastung mit der Erkrankung im Alltag verknüpft ist. Die Gewissheit, für einen längeren Zeitraum frei von Krankheitsprogression oder schwerwiegenden Komplikationen zu sein, trägt erheblich zur emotionalen und physischen Stabilität der Patient:innen bei. EFS sollte daher, wie vorliegend, für die Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen werden (1). Dies stellt auch der G-BA in den tragenden Gründen der Erstbewertung in der vorliegenden Indikation zu Pembrolizumab fest. (6)	<i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und ereignisfreies Überleben)</i> Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt sowohl mit dem Endpunkt Ereignisrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden 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 – Tod unabhängig von der Ursache Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden. Sowohl in der Ereignisrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von

Stellungnehmer: Daiichi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt. [...]

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Januar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 22.01.2025]
II.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz). 2021.
III.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Neoadjuvante (primäre) systemische Therapie. Guidelines Breast, Version 2024.1D. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf [Zugriff am: 22.01.2025]
IV.
4. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [Zugriff am: 22.01.2025]
V.
5. Park-Simon TW, Müller V, Albert US, Banys Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer JU, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2024. Breast Care (Basel). 2024;19(3):165-82.
VI.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie). Vom 15. Dezember 2022.

VII.

5.5 Stellungnahme DGHO

Datum	23. Januar 2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab Mammakarzinom
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
1. Zusammenfassung Diese Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) zur Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren in dieser Indikation gesetzten Frist durchgeführt. Pembrolizumab ist in Kombination mit Chemotherapie zugelassen zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des TNBC im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko oder im lokal fortgeschrittenen Stadium. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table> <tr> <th rowspan="2">G-BA</th><th rowspan="2">Subpopulationen</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Zusatz-nutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatz-nutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> <tr> <td rowspan="2">Taxan- und Anthrazyklin-basierte emotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Therapie, gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation</td><td>Für Paclitaxel + Carboplatin, Doxo-/Epirubicin + Cyclophosphamid geeignet</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>gering</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> <tr> <td>Für o. g. Chemotherapie nicht geeignet</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table> Unsere Anmerkungen sind:				G-BA	Subpopulationen	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatz-nutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatz-nutzen	Ergebnis-sicherheit	Taxan- und Anthrazyklin-basierte emotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Therapie, gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation	Für Paclitaxel + Carboplatin, Doxo-/Epirubicin + Cyclophosphamid geeignet	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt	Für o. g. Chemotherapie nicht geeignet	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA	Subpopulationen	Pharmazeutischer Unternehmer				IQWiG																				
		Zusatz-nutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatz-nutzen	Ergebnis-sicherheit																					
Taxan- und Anthrazyklin-basierte emotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Therapie, gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation	Für Paclitaxel + Carboplatin, Doxo-/Epirubicin + Cyclophosphamid geeignet	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt																					
	Für o. g. Chemotherapie nicht geeignet	nicht belegt	-	nicht belegt	-																					

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht grundsätzlich den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings ist Pembrolizumab inzwischen bereits Elements des Therapiestandards geworden. Die Anzahl der Patientinnen, die für die Chemotherapie-Kombination nicht geeignet sind, erscheint uns klein. • Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Chemotherapie + Pembrolizumab vs Chemotherapie in der neoadjuvanten Therapie des TNBC bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE 522. Basis der Neubewertung ist der Datenschnitt vom März 2024. Der finale Datenschnitt ist für September 2025 geplant. • Die Kombination von Chemotherapie mit Pembrolizumab führte gegenüber Chemotherapie jetzt auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 5 Jahren. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 war im Pembrolizumab-Arm leicht gegenüber dem Kontrollarm erhöht. Die Rate von Therapieabbrüchen war fast doppelt so hoch und lag bei 29,9%. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). Die Daten etablieren die Kombination von Chemotherapie und Pembrolizumab als Standard in der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie von Pat. mit TNBC und hohem Rezidivrisiko.	
2. Einleitung Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [1, 2].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

3. Stand des Wissens

Das TNBC macht 15-20% der neu diagnostizierten Erkrankungen aus. Es hatte eine signifikant schlechtere Prognose als das Hormonrezeptor-positive und als das HER2-überexprimierende Mammakarzinom [1-3]. Die neoadjuvante und adjuvante Therapie des frühen TNBC hat sich 2022 durch die Einführung der Immuntherapie in Form des Checkpoint-Inhibitors (CPI) Pembrolizumab signifikant verändert. Die Kombination von Chemotherapie mit Pembrolizumab führte gegenüber alleiniger Chemotherapie zur signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen und zu einer signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens. In der aktuellen Analyse zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch die Hinzunahme von Pembrolizumab.

Aktuelle Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit TNBC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische neoadjuvante und adjuvant Therapie mit Pembrolizumab beim lokal fortgeschrittenen oder beim frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	EFÜ ²	ÜLZ ⁴ (HR ³)	ÜLR ⁵ (HR ³)
KEYNOTE 522, Schmid, 2024 [4], Dossier	Stadium II / III hohes Rezidivrisiko	Neoadjuvant: Chemotherapie + Placebo Adjuvant: Placebo	Neoadjuvant: Chemotherapie + Pembrolizumab Adjuvant: Pembrolizumab	1174	n.e. vs n.e. ⁶ 0,65 ⁷ p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,66 p = 0,003	77,6vs 84,8

¹ N - Anzahl Patienten; ² EFÜ – Ereignisfreies Überleben, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten;

⁵ ÜLR – Überlebensrate nach 78 Monaten, in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;

Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pembrolizumab wurde im Juli 2021 von der FDA und im April 2022 für die EU in dieser Indikation zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt den früheren Empfehlungen der Fachgesellschaften [1-3]. Inzwischen ist Pembrolizumab selbst als Standard etabliert.	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 3 ff.:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach Operation: Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: – Cyclophosphamid – Docetaxel

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		– Doxorubicin – Epirubicin – Paclitaxel – Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation [...] <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die neoadjuvante Behandlung neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Doxorubicin, Epirubicin, und Vincristin zugelassen. Für die adjuvante Behandlung sind neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Olaparib zugelassen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Strahlentherapie in Betracht. zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Olaparib: Beschluss vom 16. Februar 2023 Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – Methoden, welche von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind; in Kraft getreten am 20. März 2019:

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		– Protonentherapie beim Mammakarzinom Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: – Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. In dem vorliegenden Verfahren ist keine

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		schriftliche Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften oder der AkdÄ zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingegangen. Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannten Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Gemäß aktueller Leitlinie¹⁸ kann eine Chemotherapie, sofern indiziert, vor der Operation (neoadjuvant) oder nach dieser (adjuvant) durchgeführt werden. Dabei wird die neoadjuvante Behandlung bevorzugt empfohlen, sofern die gleiche systemische Chemotherapie sowohl adjuvant wie neoadjuvant in Betracht gezogen wird. Zur

¹⁸ Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2021;39(13):1485-1505.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		neoadjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms werden gemäß aktueller Leitlinie grundsätzlich dieselben Chemotherapiekombinationen wie zur adjuvanten Behandlung empfohlen. Dementsprechend wird zur neoadjuvanten Behandlung laut aktueller Leitlinie eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie empfohlen. Diese kann sowohl sequentiell als auch kombiniert erfolgen. In Meta-Analysen wurde gezeigt, dass die Zugabe einer Taxan-basierten Chemotherapie zu einer Standard-Anthracyklin-basierten Behandlung das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert. Bei Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieprotokollen sollen kardiale Risiken in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Die Wirkstoffe Paclitaxel, Cyclophosphamid und Docetaxel sind zwar für die adjuvante

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapie, jedoch nicht für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen, werden jedoch auch für die neoadjuvante Therapie empfohlen. In Meta-Analysen wurde zudem gezeigt, dass die Zugabe von Carboplatin das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert.¹⁹ Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Entsprechend der vorliegenden Evidenz kommt Carboplatin als Therapieoption infrage. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu

¹⁹ Mason SRE, Willson ML, Egger SJ, Beith J, Dear RF, Goodwin A. Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2023(9):Cd014805. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014805.pub2>.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Platinderivate bzw. Platinkomplexe (Cisplatin/Carboplatin) beim triple-negativen frühen Mammakarzinom zu beauftragen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen Cyclophosphamid, Docetaxel, Paclitaxel und Carboplatin den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung als zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV zu bestimmen. Sofern die Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie bereits in der neoadjuvanten Therapiesituation erfolgt ist, besteht nach den Leitlinien keine Empfehlung für eine weitergehende, regelhafte antineoplastische

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapie in der postoperativen, adjuvanten Therapiesituation. In der Gesamtschau wird im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. [...]

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 522, eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Chemotherapie vs Chemotherapie + Pembrolizumab. Die Chemotherapie bestand aus - Paclitaxel (80 mg/m² i.v. an Tag 1, 8, und 15) plus Carboplatin (AUC gesteuert, entweder Tag 1 AUC 5 oder Tag 1, 8, 15 AUC 1,5), gefolgt von: - Doxorubicin (60 mg/m²) oder Epirubicin (90 mg/m²) plus Cyclophosphamid (600 mg/m² i.v.) an Tag 1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Pembrolizumab-Arms. Ein männlicher Pat. wurde in die Studie aufgenommen. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4]. Der 7. Datenschnitt erfolgte am 22. März 2024. Der finale Datenschnitt ist für September 2025 geplant.	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit / Überlebensrate Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit einer malignen Erkrankung. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 75,1 Monaten eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einer HR von 0,66. Die Kurven in der Kaplan	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 9 ff.:</i> [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Meier–Analyse divergieren zunehmend. Zum Zeitpunkt der aktuellen Publikation lag die Überlebensrate nach 5 Jahren bei 86,6 vs 81,7%. Die im Dossier des pharmazeutischen Herstellers ausgewerteten Daten nach 78 Monaten liegen bei 84,8 vs 77,6%.	a) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. [...]

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben Die ereignisfreie Überlebenszeit war einer der beiden primären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Auswertung zeigt weiterhin eine signifikante Verbesserung mit einer HR von 0,65 und einem $p < 0,001$. Der Median der ereignisfreien Überlebenszeit wurde bisher nicht erreicht. 4. 3. 2. 2. Rate kompletter Remissionen (pathologische Komplettremissionen) Die Rate pathologischer Komplettremissionen nach der neoadjuvanten Therapie war einer der primären Studienendpunkte. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Pembrolizumab-Arms mit 63,0 vs 55,6%, die Daten haben sich nicht geändert.	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 9 ff.:</i> [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> b) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> [...] <u>Morbidität</u> <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und ereignisfreies Überleben)</i> Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt sowohl mit dem Endpunkt Ereignisrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden 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 – Tod unabhängig von der Ursache Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden. Sowohl in der Ereignisrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt. <i>Pathologische Komplettremission (pCR)</i> Der Endpunkt pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) ist einer der beiden co-primären Endpunkte in der Studie KEYNOTE 522 und wurde in

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Studie definiert als der Anteil der Patienten, bei denen keine invasiven Tumorzellen im Resektat aus der Brust und den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden. Für den Endpunkt pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten in der Erstbewertung geht zwar hervor, dass im Falle einer pathologischen Komplettremission von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden kann, jedoch gibt es bisher keine belastbaren Daten auf Studienebene, die zeigen, dass Unterschiede bezüglich der pCR-Rate zwischen den Studienarmen auch Unterschiede hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens zuverlässig vorhersagen. Insgesamt stellt die pCR derzeit keinen validen Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte dar. Der pharmazeutische Unternehmer

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hat im Dossier auch keine Nachweise für eine Validierung des Surrogatendpunkts vorgelegt. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt. <i>Brusterhaltende Operation (BCS)</i> Der Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) ist in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Rate derjenigen Patienten, die brusterhaltend operiert werden konnten. Für den Endpunkt Brusterhaltende Operation zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Symptomatik und Gesundheitszustand</i> In der Studie KEYNOTE 522 wurde der Endpunkt Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KEYNOTE 522 mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala (VAS) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 7. Datenschnitt für die Skalen

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 sowie für die VAS des EQ-5D vor. Die Auswertung erfolgte jeweils über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 (neoadjuvant und adjuvant) mittels eines cLDA-Modells (constrained Longitudinal Data Analysis) vom Beginn der Behandlung bis zum Long-Term-Follow-up 12 Monate nach Randomisierung. Die Erhebungen zu den patientenberichteten Endpunkten wurden nach Studienprotokoll zu Beginn von Zyklus 1, 5 und 8 der neoadjuvanten Behandlungsphase und von Zyklus 1, 5 und 9 der adjuvanten Behandlungsphase durchgeführt, sofern bis dahin kein Therapieabbruch vorlag. Zusätzlich waren Erhebungen 12 Monate und 24 Monate nach Randomisierung im Rahmen des Long-term-Follow-up vorgesehen. In diesen traten Patientinnen und Patienten bei Therapieabbruch oder nach Komplettierung der adjuvanten Behandlung über. Eine Ausnahme stellte der Therapieabbruch wegen Progress oder Rezidivs dar, in diesem Fall erfolgte kein Übertritt in den Long-Term-Follow-up sondern die Beobachtung endete. Der Zeitraum direkt nach Abbruch der Behandlung wird somit in allen in die

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Auswertungen eingehenden Erhebungen nicht erfasst. Zudem ergeben sich aus der Operationalisierung variable Zeiträume zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase in denen keine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte. Der Zeitraum zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase ist Bestandteil der Studie, daher sollten die Fragebögen kontinuierlich weiter erhoben werden. Ferner liegen keine Angaben hinsichtlich der Dauer des Zeitraums vor, und ob sich der Zeitraum zwischen den Studienarmen unterscheidet. Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor. Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kurativen Therapieansatzes vor. Hinsichtlich des Endpunkts Brusterhaltende Operation (BCS) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor. [...]
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels der validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D erhoben. Hier zeigen sich weiterhin keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 9 ff.:</i> [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> a) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> [...] <u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23</i>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 7. Datenschnitt für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 vor. Die Auswertung erfolgte – wie oben für den Endpunkt Symptomatik dargelegt – jeweils über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 (neoadjuvant und adjuvant) mittels eines cLDA-Modells (constrained Longitudinal Data Analysis) vom Beginn der Behandlung bis zum Long-Term-Follow-up 12 Monate nach Randomisierung. Für den Endpunkt Lebensqualität liegen, wie bereits für den Endpunkt Symptomatik beschrieben, keine bewertbaren Daten vor. [...]
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 lag mit 82,4 vs 78,7% etwas höher im Pembrolizumab- als im Kontrollarm, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Schwere, Therapie-bezogene unerwünschte Ereignisse, die häufiger im Pembrolizumab- als im Kontrollarm auftraten, waren Fieber (28,2%), Hypothyreose (15,1%), Diarrhoe (40,6%), Exanthem (29,9%), Appetitlosigkeit (22,7%) und Hypokaliämie (11,2%).	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 9 ff.:</i> [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> a) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in</u>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate von Therapieabbrüchen lag im Pembrolizumab-Arm bei 29,9 vs 15,4% im Kontrollarm.	<u>Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> [...] <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i> In der Studie KEYNOTE 522 trat im Interventionsarm bei 99,2 % und im Vergleichsarm bei 100 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE</i> Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. <i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i> Für die spezifischen UE immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUE), Endokrine Erkrankungen (schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UE) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE insgesamt ein Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vor. [...]

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. In der Bewertung findet eine Aufrechnung der Verbesserung von ereignisfreiem Überleben und Gesamtüberlebenszeit gegenüber den Nebenwirkungen statt. Hierfür fehlt weiterhin eine validierte Methodik. Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [5]. ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab A	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie Pembrolizumab wird in Kombination mit Zytostatika, hier aber nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Diskussion Das Warten hat sich gelohnt. Nach längerer Nachbeobachtungszeit zeigt sich eine Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit als auch – vielleicht noch informativer – eine Erhöhung der ereignisfreien und der Gesamtüberlebenszeit nach 5-7 Jahren. Bereits nach Erstpublikation der Daten zum Einsatz von Pembrolizumab in der Behandlung des frühen Mammakarzinoms hatten die DGHO und andere Fachgesellschaften die Therapie mit Checkpointinhibitoren beim TNBC zum neuen Standard erklärt. Nach der längeren Nachbeobachtungszeit wird diese Empfehlung eindrucksvoll bestätigt. Die Analysen zeigen ebenfalls, dass der frühe Einsatz der Checkpoint-Inhibition sinnvoll und alternativlos ist. Ein späterer Einsatz im metastasierten Stadium kompensiert diesen Vorteil nicht. Neue Sicherheitssignale zeigen sich in den aktuellen Analysen nicht. Die Daten bestätigen die Kombination von Chemotherapie und Pembrolizumab als Standard in der neoadjuvanten und postneoadjuvanten Therapie von Pat. mit TNBC und hohem Rezidivrisiko.	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 13 f.:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: a) <u>Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> [...] <u>Gesamtbewertung</u> Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten,

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kontrollierten Studie KEYNOTE 522 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. In der Kategorie Morbidität zeigt sich bezüglich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor. Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und im Detail bei den spezifischen UE. In der Gesamtbetrachtung stehen der relevanten Verbesserung in der Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt. Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass die Vorteile im Gesamtüberleben und hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegen und insgesamt eine relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant) in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie KEYNOTE 522 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Hinweis eingestuft. b) <u>Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)</u> Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2024. [AGO 2024D 26 Therapiealgorithmen MASTER schwarz \(ago-online.de\)](https://www.ago-online.de/AGO_2024D_26_Therapiealgorithmen_MASTER_schwarz)
2. AWMF Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032-045OL, Juli 2021. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf
3. Schmid P, Cortes J, Dent R et al.: Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. NEJM 386:556-567, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2112651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651)
4. Schmid P, Cortes J, Dent R et al.: Overall Survival with Pembrolizumab in Early Stage Triple-Negative Breast Cancer. NEJM 391:1981-1991, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2409932](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409932)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](https://www.esmo.org/clinical-guideline-practice/breast/early-stage-triple-negative-breast-cancer)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pembrolizumab

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Februar 2025

von 13:15 Uhr bis 13:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Gerstner

Frau Gau

Hr. Dr. Strueß

Frau Frénoy

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**

Frau Dr. Michel

Fr. Stahl

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Tesch

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 13:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel! Nach der Mittagspause fahren wir fort mit den Anhörungen. Es geht jetzt wieder um Pembrolizumab; das hatten wir eben schon einmal in Kombination. Jetzt geht es um Pembrolizumab zur neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 20.12.2024 und natürlich das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben Stellungnahmen vom pU, also von MSD Sharp & Dohme, sowie als weiterem pharmazeutischen Unternehmer von Daiichi Sankyo Deutschland, von den Fachgesellschaften – der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – und vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für MSD Sharp & Dohme sind anwesend Frau Dr. Gerstner, Frau Gau, Herr Dr. Struß und wieder Frau Frénoy; sie war eben schon da. Ich sehe Herrn Professor Dr. Wörmann; auch er war eben schon da. Herrn Professor Dr. Tesch sehe ich auch; er hat im Augenblick leider keinen Ton. Herr Professor Dr. Schmidt? – Fragezeichen. Frau Professor Dr. Lüftner ist da. Von Daiichi sind Frau Dr. Michel sowie Frau Stahl zugeschaltet. Außerdem ist Herr Bussiliat vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller anwesend.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz einzuführen. Danach steigen wir in die Frage- und Antwort-Runde ein. Wer macht das für MSD? – Frau Frénoy, Sie haben das Wort. Bitte.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen dürfen. Wir möchten uns kurz als Team vorstellen. Frau Dr. Gerstner, gegenüber von mir, ist im Bereich Market Access tätig. Herr Dr. Struß kommt aus dem Bereich Medical Affairs, und Frau Gau ist Statistikerin im Bereich HTA bei uns in der Firma. Ich bin Edith Frénoy und koordineiere heute unser Team.

Es handelt sich im heutigen Verfahren um eine Neubewertung nach Fristablauf. Wir freuen uns sehr, den Beschluss mit Zusatznutzen, der 2022 erteilt wurde, mit signifikanten Daten zum Gesamtüberleben bekräftigen zu können. In diesem Eingangsstatement möchte ich das triple-negative Mammakarzinom oder TNBC zuerst kurz einordnen. Anschließend werde ich auf die Daten der Studie KEYNOTE 522 eingehen.

Zum TNBC. Etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens am allgemeinen Brustkrebs. Bei nur einem kleinen Teil davon, etwa 10 bis 20 Prozent, handelt es sich um TNBC. Beim TNBC weisen die Tumorzellen keine Östrogen- oder Progesteronrezeptoren sowie kein HER2-Protein auf, was die Therapiemöglichkeiten einschränkt. Darüber hinaus ist TNBC charakterisiert durch einen äußerst aggressiven Verlauf und hat ein höheres Risiko für Metastasen, auch schon in den frühen Stadien der Krankheit. Was hier zu betonen ist: Metastasen bedeuten grundsätzlich ein Todesurteil für die Patientinnen. TNBC-Patientinnen sind oft junge Patientinnen, die mitten im Leben stehen. Tatsächlich finden sich die Hälfte der Neudiagnosen bei Patientinnen unter 50 Jahren. Somit sind auch die gesellschaftlichen Auswirkungen dieser Krankheit sehr hoch.

Wir freuen uns, dass die neue Analyse der Studie KEYNOTE 522 den Wert von Pembrolizumab für das Gesamtüberleben dieser Patientinnen zeigt. Pembrolizumab hat sich seit mehr als zwei Jahren als Therapiestandard in diesem Anwendungsgebiet bewährt; denn die Daten sind eindeutig.

So komme ich zum zweiten Punkt dieser Einleitung, den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 522 und dem neuen Datenschnitt. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Hazard Ratio von 0,66. Das bedeutet konkret: Eine von drei Frauen, die sonst verstorben wäre, überlebt dank Pembrolizumab. Für das ereignisfreie Überleben bestätigt sich der statistisch signifikante Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab aus der Erstbewertung. Für beide Endpunkte wurde sowohl vom IQWiG als auch von uns, MSD, ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Darüber hinaus ist und bleibt Pembrolizumab ein bekanntes und verträgliches Medikament.

Es ist auch wichtig, hier zu betonen, dass die Daten der KEYNOTE 522 den deutschen Versorgungskontext korrekt abbilden. Die Vergleichstherapie wurde in der KEYNOTE 522 richtig umgesetzt; denn es gibt keine vergleichbare Alternative.

In Anbetracht dieser neuen, überzeugenden Daten zum Gesamtüberleben sind wir erstaunt darüber, dass das IQWiG in seiner Nutzenbewertung in der Gesamtschau zum gleichen Schluss kommt wie 2022. Man muss bedenken: Wenn diese Patientinnen ein Rezidiv entwickeln, dann versterben sie innerhalb weniger Jahre an der Erkrankung. Die Studie KEYNOTE 522 zeigt, dass sie durch Pembrolizumab eine wesentlich höhere Chance auf Heilung bekommen. Die Patientinnen, ihre Familien und die Gesellschaft haben viel zu gewinnen. Die Daten zeigen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und somit in der Gesamtschau ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab.

Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit dem Unterausschuss. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker und adressiert so auch einen der wesentlichen Punkte in der Nutzenbewertung des IQWiG. Wir haben ja gesehen, dass in der KEYNOTE 522 in der neoadjuvanten Therapiesituation „nur“ – in Anführungszeichen – das Chemotherapieschema Paclitaxel in Kombination mit Carbo, gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid eingesetzt wurde.

Könnten Sie bitte erläutern, ob bzw. inwieweit dieses Therapieschema für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen geeignet ist und nach welchen Kriterien in der vorliegenden Therapiesituation die Therapieentscheidung für ein konkretes Chemotherapieschema getroffen wird? Das müssen wir, glaube ich, zuerst einmal ergründen, bevor wir dann in die Ergebnisanalyse kommen.

Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann hat sich als Erstes gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht ganz kurz die generelle Linie dazu aufzeigen. Es geht ja auch in der Diskussion mit Ihnen seit mehreren Jahren um die neoadjuvante Therapie und um die Frage: Ist es sinnvoll, mit Chemotherapie anzufangen? Da gibt es grundsätzlich zwei Ansätze. Der eine Ansatz ist, dass man nach einer neoadjuvanten Therapie besser brusterhaltend behandeln kann.

Der zweite, jetzige Ansatz ist, dass wir nach der neoadjuvanten Therapie das Ausmaß der pathologischen Remission nutzen, um die Therapie danach zu steuern. Dafür ist das Schema da, das wir jetzt hier aufgeführt und auch unterstützt haben.

Ich formuliere es mal ein bisschen platt: Ob ein bisschen Chemotherapie irgendwelcher Art wirklich genau dieselbe Sicherheit für die nähere Therapiesteuerung gibt, ist völlig unklar. Deswegen haben wir uns ein bisschen plakativ ausgedrückt und gesagt: Entweder man macht es richtig – und das ist so, wie es hier steht – oder man muss darüber diskutieren, ob man es überhaupt macht oder ob man bei dem bleibt, was man bisher gemacht hat: Man operiert, weil die Frau zum Beispiel 90 Jahre alt ist, und schaut dann, was man später noch machen kann.

Deswegen haben wir uns da relativ prononciert ausgedrückt und gesagt, dass diese Subgruppenbildung uns dann schwierig erscheint oder der dann entstehende Arm für diese Chemotherapie nicht geeignet, schlecht definiert wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt sehe ich Herrn Tesch nicht – Hans Tesch, wenn du dabei bist, dann bitte irgendwie melden! –; aber ich sehe Frau Lüftner. Könnten Sie noch ein paar Takte dazu sagen?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann das nur unterstützen. Es gibt einfach keine relevante Alternative für die Patientinnen, über die wir hier sprechen. Das sind Hochrisikopatientinnen. Wir müssen es neoadjuvant geben, weil wir keine Zeit verlieren wollen und weil wir das Ansprechen sehen wollen.

Wenn ich Ihre Frage zu alternativen Chemotherapien richtig verstehe, wäre das zum Beispiel eine Anthrazyklin-freie Chemotherapie. Doch das wollen wir ja nicht. Wir wollen nicht Anthrazyklin-frei arbeiten. Der einzige Fall, bei dem ich mir vorstellen könnte, Anthrazyklin-frei zu arbeiten, ist, wenn man vielleicht vorher schon Anthrazykline gegeben hat, weil wir eine Sequenz von zwei Mammakarzinomen haben, also metachron hintereinander. Aber es gibt im Prinzip nur ein Schema, und das wollen wir auch unbedingt einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Ich sehe jetzt, dass Herr Tesch wieder auf der Liste erscheint; aber ich weiß nicht, ob er uns hört. Herr Professor Tesch, hören Sie uns? – Offenbar nicht. Dann habe ich Frau Müller mit einer Nachfrage.

Frau Müller: Danke. – Sie haben eben schon ausgeführt, Frau Professor Lüftner, Herr Professor Wörmann, dass dies eigentlich für die Patienten, bei denen man überhaupt noch eine sehr aggressive Therapie macht, die man also neoadjuvant behandelt, sozusagen das Standardschema sei. Sie, Frau Lüftner, haben sich gerade zu den Anthrazyklinen geäußert. Man würde diese wegen der Kardiotoxizität in anderen Situationen durchaus in Betracht ziehen, aber in diesem Kollektiv, das zum großen Teil sehr jung ist, nicht anwenden.

Jetzt habe ich noch eine Frage, weil das ja auch Thema war: In dem Therapieschema wird im Vergleichsarm ja auch Carboplatin eingesetzt. Ist das ebenfalls der Standard beim Triple Negative Breast Cancer mit hohem Rezidivrisiko, worum es sich hier ja handelt? Oder gibt es in der Praxis einen relevanten Anteil, wo Sie auf Platin verzichten würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Erkenntnisse der letzten zehn Jahre waren auch, dass Platin beim triple-negativen Mammakarzinom besonders wirksam ist, anders als bei anderen Entitäten des Mammakarzinoms, wo die Wirksamkeit geringer ist. Deswegen ist das in die Erstlinie hineingerutscht, und deswegen ist das der Standard.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe eigentlich nichts zu ergänzen. Es gibt eine negative Studie, muss man sagen; aber es gibt mittlerweile eine ganze Vielzahl von positiven Studien. Ich erlaube es mir, jetzt mal aus dem Nähkästchen zu plaudern – die AGO wird mich schon nicht verhauen –: Auch in dem am 8. März neu vorzustellenden Update der AGO-Guidelines ist es wieder genauso hoch positioniert worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Frau Müller, Frage beantwortet? Oder gibt es eine Nachfrage?

Frau Müller: Vielen Dank. – Ja, die Frage ist sehr klar beantwortet. Noch eine kleine letzte Frage, bloß der Vollständigkeit halber: Wir hatten hier sechs Optionen in der Therapie nach ärztlicher Maßgabe genannt, von denen fünf in der Studie angeboten wurden. Das Einzige, was in der Studie nicht angeboten wurde, war das alternative Taxan Docetaxel; da war Paclitaxel der Standard. Beim Anthrazyklin gab es ja die Wahlmöglichkeit zwischen Epirubicin

oder Doxorubicin, beim Taxan nicht. Sehen Sie hier irgendeine Unsicherheit, die sich daraus ergeben würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): In der frühen Therapiesituation mögen wir das Docetaxel schon lange nicht mehr, weil es einfach deutlich schlechter vertragen wird und auch mit der Begleitmedikation einen Tick schwieriger zu führen ist. Wir haben versucht, das Taxotere so früh wie möglich loszuwerden, und eigentlich wird es in der frühen Therapiesituation überhaupt nicht mehr eingesetzt. Das möchte man den Patientinnen ersparen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Frau Müller, Frage beantwortet?

Frau Müller: Vielen Dank, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Johner vom IQWiG.

Frau Johner: Vielen Dank. – Bevor ich zu meinen Fragen komme, würde ich gern noch auf einen Aspekt aus dem Eingangsstatement des pharmazeutischen Unternehmers replizieren. Sie hatten dort konkret die IQWiG-Bewertung genannt. Hier möchte ich korrigieren, dass wir in unserer Erstbewertung sehr wohl zu einem anderen Ergebnis gekommen sind: Wir haben dort in der Bewertung von Pembrolizumab nämlich keinen Zusatznutzen abgeleitet.

Sie beschrieben auch, dass zwischen den beträchtlichen Vorteilen, die sich tatsächlich im Gesamtüberleben und auch bei den Rezidiven gezeigt haben, und den deutlichen Nachteilen bei den Nebenwirkungen abgewogen werden muss. Ich möchte an dieser Stelle gern ergänzen, dass wir keinerlei Aussage zu den Patienten-berichteten Endpunkten treffen können. Wir können also die Frage nicht beantworten, welche Auswirkungen die Nachteile, die wir hier bei den Nebenwirkungen sehen, zum Beispiel auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen haben. Der Grund, warum wir hierfür keine verwertbaren Daten haben, liegt maßgeblich darin, wie die PRO-Erhebung in der Studie geplant war.

Ich möchte hier ganz explizit auf zwei Punkte eingehen. Zum einen sollten entsprechend der Studienplanung im Zeitraum zwischen der neoadjuvanten Behandlung und der adjuvanten Behandlung per se keine Patienten-berichteten Endpunkte erhoben werden. Zum anderen endete die PRO-Erhebung unmittelbar nach Therapieabbruch, was aufgrund des Studiendesigns zu einem hohen Anteil fehlender Werte zur Baseline für die adjuvante Therapiephase führte. Aus unserer Sicht wurde hier tatsächlich eine Chance vertan, was die Erfassung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen angeht.

Jetzt aber zu meiner Frage, die sich tatsächlich auch noch einmal auf die Chemotherapie, die in der Studie eingesetzt wurde, bezieht. Wir haben jetzt schon gehört, dass gerade die Vierfachchemotherapie der Standard in der Indikation ist. Insofern wollte ich hier doch noch einmal bei den Klinikern nachfragen: Im EPAR wurde ja ganz explizit diskutiert, dass die Ergänzung des Taxan- und Anthrazyklin-basierten Regimes um Carboplatin lediglich eine Option ist. Auch in dem kürzlich erschienenen Editorial von Burstein zur Publikation der aktuellen Ergebnisse der Studie KEYNOTE wird dieser Vierfachansatz als „maximaler Therapieansatz“ bezeichnet.

Wie ordnen Sie diese Aussagen vor dem Hintergrund Ihrer Aussage ein, dass es sich bei dieser Vierfachchemotherapie international um den Standard handelt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer von den Klinikern möchte beginnen? – Herr Wörmann, Sie sehe ich. Ich sehe jetzt auch Herrn Tesch wieder und auch Frau Lüftner. – Fangen wir mit Herrn Wörmann an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das kurz für uns beantworten. Wir haben ja versucht, hier einen relativ breiten Konsens zu finden. Ich habe die Kollegen aufgelistet, die

an unserer Stellungnahme beteiligt waren. Dann waren wir uns einig, dass das für uns jetzt der Standard ist. Frau Lüftner hat schon zitiert: Die AGO gibt hier den Takt mit vor, indem sie einmal jährlich diese Aktualisierung macht.

Ich bin jetzt nicht ganz sicher, worauf Sie hinauswollen. Würden Sie denken, dass eine weniger aggressive Chemotherapie richtiger wäre?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Johner.

Frau Johner: Tatsächlich frage ich nur ganz offen, um es einzuordnen, zumal wir ja auch diese beiden Fragen aufgeworfen haben. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass Sie davon ausgehen, dass der Anteil der Patientinnen, die für diese in der Studie eingesetzte Chemotherapie nicht geeignet sind, gering ist. Wir würden, um das einzuordnen, gern eine Größenordnung sehen bzw. erfahren, wie der aktuelle Versorgungsalltag aussieht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann würde ich noch einmal das replizieren, was ich am Anfang gesagt hatte. Ich glaube, es geht um die Grundentscheidung, ob das Konzept für die jeweilige Patientin passt. Wenn man sich entscheidet, den hohen kurativen Anspruch, der heute möglich ist, anzusetzen, dann ist der nach unserer Meinung derzeit Platin-haltig, was die Chemotherapie angeht, und Immuncheckpoint-Inhibitor-haltig, was die neoadjuvante und vor allem die adjuvante Therapie angeht.

Wir hatten in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen – ich sage es mal böse –: Es ist hübsch, wenn die mittlere Überlebensdauer besser ist; aber darum allein geht es nicht. Hier geht es um die Rate der Langzeitüberlebenden. Es geht darum, dass mehr Patientinnen wirklich als geheilt gelten dürfen. Wir hatten davor schon in Bezug auf das Event-free Survival gesehen, dass das Plateau deutlich höher ist und wohl auch nachhaltig zu sein scheint. In der jetzigen Analyse sehen wir auch eine erhöhte Rate im Langzeitüberleben; die endgültige Analyse ist ja für die zweite Jahreshälfte geplant.

Aber das ist die Rationale, warum wir uns so klar positioniert haben. Bei dieser Gruppe von Patientinnen geht es am Anfang mit der Patientin um die Entscheidung: Gehen wir auf die hohe Heilungsrate? Das schließt dann mit ein, eine Platin-haltige Chemotherapie zu verwenden. Das heißt, die Entscheidung findet am Anfang mit der Patientin statt, und dann bleiben nicht mehr viele übrig. Oder man entscheidet sich eben gegen ein neoadjuvantes Konzept, aber dann ist auch Pembrolizumab nicht in der Diskussion, sondern dann ist es ein anderes Therapiekonzept. – War das jetzt zu abgehoben, Frau Johner? Entschuldigung.

Frau Johner: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Lüftner, dann Herr Tesch – er ist ja jetzt auch da –, anschließend Frau Gau und dann Frau Müller. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann Herrn Wörmann nur zutiefst beipflichten. Wenn die Frage ist: Was addiert Platin an Tox, dann muss man sagen: Wer ein Anthrazyklin-/ Taxan-haltiges Chemotherapieschema aus einer Dreifachtherapie toleriert, der toleriert auch noch das Platin on top. Und hier geht es wirklich um die Wurst; denn diese Patientinnen rezidivieren früh, hochsymptomatisch, sind häufig jung, und, mit Verlaub – das hat der pharmazeutische Hersteller gerade gesagt –, sie sterben einem wie die Fliegen unter den Händen weg. Das ist ganz furchtbar.

Das heißt, man muss schon einen verdammt guten Grund haben, einer Patientin kein Carboplatin zu geben. Wenn jemand Anthrazykline und Taxane packt, dann packt er auch noch das Platin obendrauf. Also, mir fällt wirklich kein Grund ein, warum das nicht gehen sollte – und in dem Fall auch muss. Denn man hat genau eine Chance, die Patientin zu retten, und dann nicht mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Tesch, haben Sie noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich kann dem nur zustimmen. Es ist in der Praxis wie in der Klinik: Diese Patientinnen haben einen sehr, sehr aggressiven Verlauf und brauchen die optimale Therapie. Man prüft natürlich sequenziell, in der Vergangenheit wie auch heute, welche Therapie die optimale ist. Platin hat in mehreren internationalen Studien gezeigt, dass es einen Stellenwert hat und das progressionsfreie Überleben verbessert. Aber ein Gesamtüberleben kam erst durch Pembrolizumab zustande.

Es gibt keine Daten ohne Platin in der randomisierten Form. So gesehen ist eine Deeskalation für die meisten Patientinnen sicher derzeit nicht führend, und es kann derzeit auch nicht beantwortet werden, ob sie einen Stellenwert hat. Die meisten Patientinnen profitieren von dieser Kombination.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Hans Tesch. – Dann habe ich jetzt Frau Gau von MSD.

Frau Gau (MSD): Ich wollte kurz auf die Kritik zu den Patienten-berichteten Endpunkten eingehen. In der Erstbewertung hat das IQWiG die Patienten-berichteten Endpunkte noch im Addendum bewertet und keine Fazit-relevanten Effekte gesehen. Wir hören Ihre Kritik zum diesmaligen Verfahren, sehen aber auch, dass Sie zum selben Schluss kommen wie wir: Es ist kein Zusatznutzen belegt. Das ist aus unserer Sicht ein Erfolg in dieser Klientel.

Wir haben gehört: Die Patientinnen bekommen eine heftige Chemotherapie, sie bekommen im Interventionsarm noch Pembrolizumab obendrauf – und wir sehen keine relevanten Unterschiede in der Lebensqualität. Aber wir sehen, dass ein Drittel der Todesfälle verhindert wird. Wir finden, dass das ein sehr gutes Ergebnis für diese Patientinnen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gau. – Frau Müller, KBV.

Frau Müller: Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage bezieht sich auf die PROs, die ja perioperativ nicht erhoben wurden, geplant in der Studie. In der zweiten Frage geht es um den Komparator-Arm. Womit soll ich anfangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann beginnen Sie mit dem letzten Punkt. Dann besprechen wir die PROs später.

Frau Müller: Gut. – Im letzten Punkt geht es um die zVT. Dazu haben wir lange hin und her diskutiert. Frau Johner vom IQWiG hat auf den EPAR verwiesen, wo gesagt wurde, Carboplatin sei *eine* Option. Damals hatte das, denke ich, auch noch einen etwas anderen Stellenwert.

Dieser EPAR ist ja schon ein bisschen älter. Die Erstbewertung war im April, also stammt er von Anfang 2022 oder Ende 2021. Jetzt ist meine letzte Frage zur zVT an die Fachgesellschaften: Ist der Stellenwert von Carboplatin in diesem Anwendungsgebiet mit hohem Rezidivrisiko in den letzten Jahren gestiegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe so schnell nicht alle Empfehlungen der letzten Jahre durchgeschaut. Wir haben, glaube ich, vor über zwölf Jahren angefangen. Da haben wir Platin noch nicht komplett aufgeführt. Jetzt ist es ein Standard.

Wenn es ganz wichtig wäre, könnten wir die Leitlinien noch einmal kurz durchgehen und diese Information nachreichen. Aber die Erkenntnis, dass Platin zum Standard bei triple-negativem Mammakarzinom wurde, hat sich erst in den letzten zehn Jahren so etabliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Das sehen die beiden anderen auch so? – Ich sehe ein „Daumen hoch“ von Frau Lüftner und ein „Ja“ von Herrn Tesch. – Frau Müller?

Frau Müller: Ja, das ist dann natürlich etwas länger her als 2022. Wir hatten es ja eben schon: Manchmal ist es vielleicht nicht so einfach herauszufinden bzw. zu erklären, warum etwas wie entschieden wurde.

Ich habe jetzt noch eine Frage zu den PROs – das wollte ich ohnehin fragen –: Das IQWiG hatte ja angemerkt, dass diese nicht durchgehend erhoben wurden. Sie als pU haben jetzt dazu ausgeführt, dass die PROs in der ersten Bewertung noch herangezogen worden seien. Die Zeit zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Therapiephase ist ja die perioperative Phase, also davor und danach. Gab es einen Grund für diese Entscheidung – das geht jetzt an MSD –, die PROs in der Zeit nicht zu erheben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Gau.

Frau Gau (MSD): Was tatsächlich zu der Entscheidung geführt hat, zwischen den Therapiephasen keine Erhebungen durchzuführen, ist mir – und ich glaube, auch uns – nicht bekannt. Was ich aber gerne ergänzen würde, ist, dass Patientinnen alle ins Follow-up gegangen sind, das heißt, auch wenn eine Patientin die Therapie frühzeitig beendet hat, wurde sie dennoch im Follow-up weiterbeobachtet. Wir sehen hier sehr niedrige Rücklaufquoten.

Wir sehen auch das Argument vom IQWiG, dass dann die Beobachtungszeiträume stark unterschiedlich werden und wir Patientinnen zu einem Zeitpunkt dem Follow-up zurechnen, der patientenindividuell sehr unterschiedlich sein kann; denn wenn eine Patientin die adjuvante Phase nicht durchläuft, ist sie entsprechend früher im Long-Term-Follow-up.

Aber wenn man sich das optisch anschaut: Man sieht kaum einen Unterschied zwischen den Behandlungssarmen. Das ist neben allen Zahlen ja schon ein Erfolg an sich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gau. – Frau Müller.

Frau Müller: Ja, schade, dass Sie das nicht wissen. Ich dachte, es hätte vielleicht irgendeine Ratio.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Frau Müller: Ich hätte mir vorstellen können, dass es da einen Grund gibt. Denn eine so große OP ist ohnehin belastend, und die findet ja nun definitiv in beiden Armen statt. Aber anscheinend konnten Sie dies jetzt nicht rekonstruieren. Dann belassen wir es dabei. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Frau Johner vom IQWiG.

Frau Johner: Ich wollte mich jetzt auch noch einmal zu den PRO-Daten positionieren. An verschiedenen Stellen wurde gesagt, wir hätten diese PRO-Daten schon einmal bewertet. Ich denke, da liegt ein Missverständnis vor. Wir haben uns diese im Addendum angeschaut, sind aber schon damals zu dem Schluss gekommen, dass wir diese Daten aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten nicht heranziehen können. Sie sind nicht geeignet.

Das ist, glaube ich, der ganz große Unterschied in der Aussage, die wir im Vergleich zu Ihnen treffen. Sie haben vorhin gesagt, wir beide kämen am Ende zum gleichen Ergebnis: kein Zusatznutzen. Wir haben keine verwertbaren Daten. Wir können keine Aussagen darüber treffen, wie sich die Patientinnen fühlen oder wie sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen entwickelt. Um diese Aussage zu treffen, bräuchten wir die Werte, und wenn an der Stelle nicht hingeschaut wurde, dann können wir dort auch keine Aussage treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Johner. – Jetzt sehe ich Frau Lüftner, die sich zu den Anmerkungen von Frau Müller gemeldet hat.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich möchte an den letzten Satz von Frau Müller anknüpfen. Genau das ist doch der Punkt. Auch wenn ich die Rationale nicht kenne, warum man die PROs im Zeitraum zwischen Neoadjuvanz und Adjuvanz nicht erhoben hat – aber was in Gottes Namen wollte man denn da herausfinden? Dass es den Patientinnen, die operiert werden, schlecht geht, dass sie gegebenenfalls parallele genetische Testungen durchlaufen müssen, dass sie gleichzeitig erfahren, dass sie wahrscheinlich auch noch im Intervall ovariectomiert werden müssen? Das wäre irgendwie ein trauriges Datengrab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner, für dieses „traurige Datengrab“. – Wer möchte sonst noch fragen, anmerken? – Es gibt keine Fragen, Anmerkungen, Wortmeldungen mehr. Dann würde ich Ihnen, Frau Frénoy, die Möglichkeit geben, die letzte halbe Stunde kurz zusammenzufassen.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Professor Hecken, das mache ich sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses, vielen Dank für die heutige Diskussion zu den Daten. Zum Abschluss möchte ich noch einmal die entscheidenden Punkte zusammenfassen, die die Bedeutung von Pembrolizumab für die Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms unterstreichen.

Ich möchte vor allem zwei Punkte hervorheben, die wir heute diskutiert haben, nämlich die Umsetzung der zVT und dann auch die Studienergebnisse.

Zum ersten Punkt. Wir haben hier ziemlich umfangreich zum Thema zVT diskutiert und konnten auch klären, dass die in der Studie KEYNOTE 522 umgesetzte Vergleichstherapie die optimierte Behandlungsoption ohne gleichwertige Alternative darstellt. Die Kliniker haben erläutert: Es gibt dieses eine Schema, und so wird es umgesetzt. In diesem Therapiekonzept gibt es tatsächlich keine Alternative. Somit gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 für die Ableitung des Zusatznutzens für die gesamte von der Zulassung umfasste Population möglich ist.

Zum zweiten Punkt, den Daten der KEYNOTE 522. Was sich aus unserer Sicht seit der letzten Bewertung entscheidend geändert hat, ist tatsächlich, dass wir neue Daten zum Gesamtüberleben einreichen konnten. Diese Daten zeigen den signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben. Die Daten sprechen eine klare Sprache; ich hatte die Hazard Ratio von 0,66 schon im Eingangsstatement erwähnt. Wir haben auch von den Klinikern sehr deutlich gehört, dass Pembrolizumab nun *die* Standardtherapie bei TNBC ist, weil sie auch sehen, dass es eine Chance für ihre Patientinnen darstellt. Wir haben gehört, dass TNBC einen sehr aggressiven Verlauf hat, dass die Patientinnen ein sehr hohes Risiko haben, zu versterben, und dass mit Pembrolizumab eine neue Chance besteht, die diese Patientinnen auch bekommen sollten. Wir haben auch gehört, dass es sich zum Teil um junge Patientinnen handelt, die durch die Therapie eine Chance auf ein langjähriges, normales Leben erhalten.

Nach dieser Diskussion sind wir als pU zuversichtlich, dass die vorgelegten Daten auch für Sie hier im G-BA relevant sein werden und dass Sie durch Ihre Diskussionen auf der Grundlage der Daten einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableiten können.

Wir bedanken uns für die Aufmerksamkeit, für die Diskussion. Wir wünschen Ihnen weiterhin gute Beratungen im Unterausschuss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Wörmann, Frau Lüftner und Herrn Tesch. – Wir können diese Anhörung damit beenden. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich zu bereden haben.

Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. – Danke.

Schluss der Anhörung: 13:50 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-064-z Pembrolizumab

Stand: Juli 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pembrolizumab

[zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive sowie das HR-positive Mammakarzinom.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	– Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Olaparib: Beschluss vom 16. Februar 2023 – Pembrolizumab: Beschluss vom 15. Dezember 2022 Richtlinie zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3; Inkrafttreten: 7. Oktober 2020 – Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung); in Kraft getreten am 20. März 2019 – Protonentherapie beim Mammakarzinom Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: – Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten	Siehe systematische Literaturrecherche

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pembrolizumab

[zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	zugelassenes Anwendungsgebiet: Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - [...]
Docetaxel L01CD02 generisch	Brustkrebs Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: - operablem, nodal positivem Brustkrebs, - operablem, nodal negativem Brustkrebs.

	Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen. [...]
Doxorubicin L01DB01 z.B. Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: - Mammakarzinom. - [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: - Mammakarzinom - [...]
Fluorouracil L01BC02 Ribofluor	- Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms - [...]
Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat-medac	Mammakarzinome: - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium. [...]
Paclitaxel L01CD01 generisch	<u>Mammakarzinom</u> Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden. [...]
Olaparib L01XK01 Lynparza	Lynparza wird angewendet als: - Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden. [...]

Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva	Vincristinsulfat-Teva 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - Soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom. - [...]
---	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-064z (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	9
3.3 Leitlinien	27
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	43
Referenzen	46

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AT	anthracycline and taxane
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BRCA	breast cancer gene
DFS	Disease-free survival
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EK	Expertenkonsens
EFS	Event-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER-2	Human epidermal growth factor receptor
HR	Hazard Ratio
HRD	homologous recombination deficiency
ICI	immune checkpoint inhibitors
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI (CI)	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NACT	neoadjuvant chemotherapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
pCR	pathological complete response
PD-1	programmed death 1 cell surface receptor
PgR	Progesteronrezeptor
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNBC	Triple-negative breast cancer
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.03.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 4978 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Mason SRE et al., 2023 [11].

Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer (Review)

Fragestellung

To evaluate the benefits and harms of platinum-based chemotherapy as adjuvant and neoadjuvant treatment in people with early triplenegative breast cancer.

Methodik

Population:

- participants aged 18 years or older with early TNBC

Intervention/Komparator:

- any chemotherapy regimen that contained platinum chemotherapy compared to regimens without platinum chemotherapy
- either adjuvant (postsurgery) or neoadjuvant (presurgery) delivery of chemotherapy for early TNBC

Endpunkte:

- primary: DFS, OS
- secondary: pCR, completion of regimens, any grade III/IV toxicity, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- up to the 4 April 2022
- standard, extensive Cochrane search methods

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's RoB 1 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The 20 included studies, involving 4468 participants, contributed to 21 treatment comparisons

Charakteristika der Population/Studien:

- 15 studies (16 treatment comparisons) involved neoadjuvant chemotherapy with one study combining neoadjuvant and adjuvant therapy, and four studies involved adjuvant chemotherapy
- 17 studies (18 treatment comparisons) used carboplatin, two studies used cisplatin and one study used lobaplatin
- nine studies had an anthracycline-free intervention arm
- six studies stratified results for BRCA mutations, one trial for HRD status, and three by lymph node status

- six studies (seven treatment comparisons) used the same chemotherapy backbone (i.e. platinum agent plus regimen A versus regimen A) and 14 trials used a different backbone (i.e. regimen A versus regimen B)

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): DFS	Blinding of outcome assessment (detection bias): OS	Blinding of outcome assessment (detection bias): toxicity	Blinding of outcome assessment (detection bias): neoadjuvant studies only: pCR	Blinding of outcome assessment (detection bias): quality of life	Selective reporting (reporting bias)	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Other bias
ADAPT-TN	?	+	?			+	+		+	?	+
Ando 2014	+	+	?	+	+	+	+		+	+	+
BrighTNess comparison 1	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+
BrighTNess comparison 2	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+
CALGB 40603	?	+	?	+	+	+	+		+	?	+
CALGB 40603 – comparison 1 (without bevacizumab)											
CALGB 40603 – comparison 2 (with bevacizumab)											
GEICAM 2006-03	?	+	?			+	+		+	+	+
GeparOcto	+	+	?			+	+		?	?	+
GeparOLA	+	+	?			+	+		?	+	+
GeparSixto	+	+	?	+	+	+	+		+	?	+
Gigolaeva 2019	?	?	?				?		?	?	?
INFORM	?	+	?		+	+	+		?	+	+
I-SPY2	+	+	?			+	+		-	?	+
Li 2020	?	?	?	+	+	+			+	+	+
Nasr 2015	?	?	?	+	+	+			?	+	+
NeoCART	+	+	?	+	+	+	+		+	+	+
PATTERN	+	+	?	+		+			+	+	+
TBCRC 030	+	+	?			+	+		+	+	+
Wu 2018	?	?	?	+		+	+		?	?	+
Zhang 2016	?	?	?	+	+	+	+		+	?	+
Zhao 2014	?	?	?			?	?		+	?	?
Zheng 2022	?	+	?	+	+	+			+	+	+

Studienergebnisse:

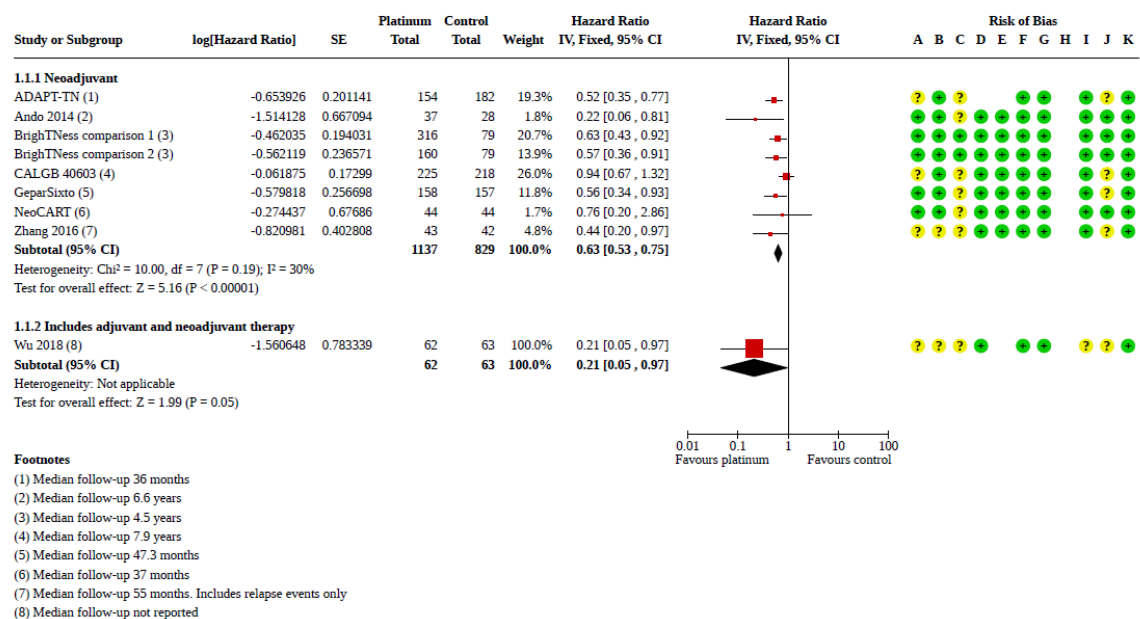
Neoadjuvante Therapie

Summary of findings 1. Platinum-containing chemotherapy compared to chemotherapy without platinum in neoadjuvant therapy for early triple-negative breast cancer

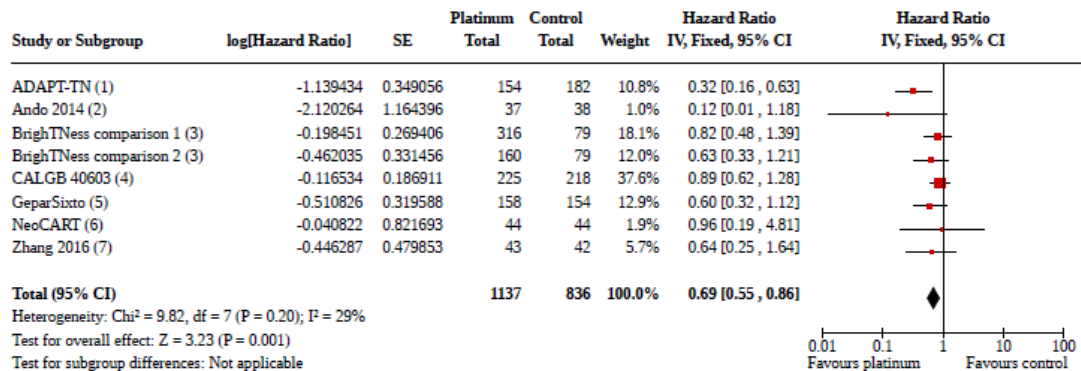
Platinum-containing chemotherapy compared to chemotherapy without platinum in neoadjuvant therapy for early triple-negative breast cancer					
Patient or population: neoadjuvant therapy for early triple-negative breast cancer Setting: outpatient Intervention: platinum-containing chemotherapy Comparison: chemotherapy without platinum					
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with chemotherapy without platinum	Risk with platinum-containing chemotherapy			
DFS at 2 years assessed with: risk of recurrence follow-up: range 3 years to 7.9 years	Study population		HR 0.63 (0.53 to 0.75)	1966 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
	210 per 1000	138 per 1000 (117 to 162)			
DFS at 5 years follow-up: range 3 years to 7.9 years	Study population		HR 0.63 (0.53 to 0.75)	1966 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
	301 per 1000	202 per 1000 (173 to 235)			
OS at 2 years assessed with: risk of death follow-up: range 1.7 years to 7.9 years	Study population		HR 0.69 (0.55 to 0.86)	1973 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
	48 per 1000	33 per 1000 (27 to 41)			
OS at 5 years follow-up: range 1.7 years to 7.9 years	Study population		HR 0.69 (0.55 to 0.86)	1973 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
	190 per 1000	135 per 1000 (110 to 166)			
Pathological complete response follow-up: range 6 weeks to 9.5 months	305 per 1000	440 per 1000 (400 to 485)	RR 1.44 (1.31 to 1.59)	3083 (15 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

- DFS
 - Platinum based chemotherapy improved DFS compared to non-platinumcontaining chemotherapy (HR 0.63, 95% CI 0.53 to 0.75; P < 0.001, I²= 30%; 7 studies, 8 treatment comparisons; high-certainty evidence). (n=1966 people, ca. 500 DFS events)



- OS
 - Platinum chemotherapy reduced mortality (HR 0.69, 95% CI 0.55 to 0.86; $P = 0.001$, $I^2 = 29\%$; 7 studies, 8 treatment comparisons; high-certainty evidence) (n=1973 participants, 307 deaths)



Footnotes

- (1) Median follow-up 36 months
 (2) Median follow-up 6.6 years
 (3) Median follow-up 4.5 years
 (4) Median follow-up 7.9 years
 (5) Median follow-up 47.3 months
 (6) Median follow-up 37 months
 (7) Median follow-up 55 months

- pCR
 - Platinum chemotherapy was associated with a large improvement in the rate of pCR (RR 1.44, 95% CI 1.31 to 1.59, $P = 0.009$, $I^2 = 52\%$; 15 studies, 16 treatment comparisons, 3083 participants; high certainty evidence)

Adjuvante Therapie

Summary of findings 2. Platinum-containing chemotherapy compared to chemotherapy without platinum in adjuvant therapy for early triple-negative breast cancer

Platinum-containing chemotherapy compared to chemotherapy without platinum in adjuvant therapy for early triple-negative breast cancer

Patient or population: adjuvant therapy for early triple-negative breast cancer

Setting: outpatient

Intervention: platinum-containing chemotherapy

Comparison: chemotherapy without platinum

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with chemotherapy without platinum	Risk with platinum-containing chemotherapy				
DFS at 2 years assessed with: risk of recurrence follow-up: range 4.3 years to 8 years	Study population 148 per 1000	105 per 1000 (83 to 131)	HR 0.69 (0.54 to 0.88)	1256 (4 RCTs)	High	—
DFS at 5 years follow-up: range 4.3 years to 8 years	Study population 169 per 1000	120 per 1000 (95 to 150)	HR 0.69 (0.54 to 0.88)	1256 (4 RCTs)	High	—
OS at 2 years assessed with: risk of death follow-up: range 4.3 years to 8 years	Study population 53 per 1000	37 per 1000 (27 to 50)	HR 0.70 (0.50 to 0.96)	1256 (4 RCTs)	High	—

OS at 5 years
follow-up: range 4.3 years to 8 years

Study population

81 per 1000 **57 per 1000**
(41 to 78)

HR 0.70
(0.50 to 0.96)

1256
(4 RCTs)

High

—

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; DFS: disease-free survival; HR: hazard ratio; OS: overall survival; RCT: randomised controlled trial.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Platinum-based chemotherapy using carboplatin in the adjuvant or neoadjuvant setting improved long-term outcomes of DFS and OS in early TNBC, regardless of the examined subgroups. This was at the cost of more frequent chemotherapy delays and dose reductions, and greater haematological toxicity.
- Though there are certainly increased haematological toxicities associated with platinum chemotherapy, permanent toxicity such as grade III/IV neuropathy and treatment-related death were not different between groups.
- These findings support the use of platinum-based chemotherapy for people with early TNBC. The optimal dose and regimen are not defined by this analysis, but there is a suggestion that similar relative benefits result from the addition of carboplatin to either anthracycline-free regimens or those containing anthracycline agents.

Kommentare zum Review

- Notably, the BrighTNess study has more than one intervention that was split into two treatment comparisons (BrighTNess comparison 1; BrighTNess comparison 2), which is why the number of studies and treatment comparisons included in an analysis may differ.
- Es liegt ein weiteres SR zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
 - Feng et al. 2022 [3] (neoadjuvante Behandlung)

3.2 Systematische Reviews

Elmakaty I et al., 2023 [2].

Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in triple negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

- to compare the efficacy and safety of inhibitors of programmed cell death 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1) in treating TNBC.

Methodik

Population:

- patients with confirmed TNBC

Intervention/ Komparator:

- FDA-approved PD-1/PD-L1 inhibitors vs.
 - a different ICI,
 - multiple agents' chemotherapy regimen,
 - single agent chemotherapy regimen or
 - placebo

Endpunkte:

- OS, PFS, pCR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- All databases were searched from the inception date until the 2nd of November 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool (RoB 2.0)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs. (n= 5324 patients)

Charakteristika der Population:

- All 12 trials included were two-arm trials that reported results from 5324 patients with median ages ranging from 48 to 59.1 years. There were seven phase III trials and five phase II trials.
- Six studies looked at the effect of PD-1/PD-L1 inhibitors on unresectable, invasive, or metastatic (advanced) TNBC [33, 35-37, 40, 43], **four looked at non-metastatic/early-stage TNBC [39, 41, 42, 44]**, and two looked at treated metastatic TNBC for maintenance therapy [34, 38].

Table 1 Characteristics of included trials

Trial	NCT	First author	Year	Phase	No. of TNBC patients	Median age	Cancer stage	ICI used	Treatment arm	Control arm	Dose of ICI used	Duration of ICI used	Median follow-up time	PD-L1 expression positivity
SAFIR02-BREAST [38]	NCT02299999	Bachelot	2021	II	82	56 years	Metastatic treated TNBC for maintenance	Durvalumab	Durvalumab	Continuation of induction Chemotherapy	10 mg/kg q2wk	7 cycles	19.7 months	52%
KEYNOTE-355 [35]	NCT02819518	Cortes	2020	III	847	53.5 years	Untreated locally recurrent inoperable or metastatic TNBC	Pembrolizumab	Pembrolizumab + Investigator's choice chemotherapy	Placebo + Investigator's choice chemotherapy	200 mg q3wk	Up to 35 administrations or disease progression	26 months	75%
Garrido-Castro [43]	NCT03414684	Garrido-Castro	2022	II	78	59.1 years	Metastatic TNBC	Nivolumab	Nivolumab + Carboplatin	Carboplatin	360 mg IV q3wk	Not mentioned	23.5 months	39%
NeoTRI-PaPDL1 [36]	NCT02620280	Gianni	2022	III	280	50 years	Invasive TNBC	Atezolizumab	Atezolizumab + Carboplatin + Nab-paclitaxel	Carboplatin + Nab-paclitaxel	1200 mg IV q3wk	8 cycles	On-going	56%
GeparNuevo [37]	NCT02685059	Loibl	2022	II	174	49.5 years	Primary, non-metastatic invasive TNBC	Durvalumab	Durvalumab + Nab-paclitaxel then epirubicin/cyclophosphamide	Placebo + Nab-paclitaxel then epirubicin/cyclophosphamide	First dose 0.75 g then 1.5 g q4wk	6 cycles	43.7 months	87%
IMpassion131 [33]	NCT03125902	Miles	2021	III	651	54 years	Unresectable locally or metastatic TNBC	Atezolizumab	Atezolizumab + Nab-paclitaxel	Placebo + Nab-paclitaxel	840 mg day 1, 1.5 q4wk	6 cycles	14.5 months	45%
IMpassion031 [39]	NCT03197935	Mittendorf	2020	III	333	51 years	Early-stage TNBC	Atezolizumab	Atezolizumab + Nab-paclitaxel/ Doxorubicin/ Cyclophosphamide	Placebo + Nab-paclitaxel/ Doxorubicin/ Cyclophosphamide	840 mg IV q2wk	6 cycles	20 months	46%
IMpassion130 [40]	NCT02425891	Schmid	2022	III	902	55 years	Advanced TNBC	Atezolizumab	Atezolizumab + Nab-paclitaxel	Placebo + Nab-paclitaxel	840 mg day 1, 1.5 q4wk	6 cycles	12.9 months	41%

Table 1 (continued)

Trial	NCT	First author	Year	Phase	No. of TNBC patients	Median age	Cancer stage	ICI used	Treatment arm	Control arm	Dose of ICI used	Duration of ICI used	Median follow-up time	PD-L1 expression positivity
Ng 10.013 [44]	NCT02883062	Ademuyiwa	2021	II	67	52 years	Stage II-III TNBC	Atezolizumab	Carboplatin + Paclitaxel	Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel	1200 mg q3wk	4 cycles	6 months	Not done yet
KEY-NOTE-522 [41]	NCT03036488	Schmid	2020	III	1174	48–49 years	Primary, non-metastatic TNBC (Stage II and III)	Pembrolizumab	Pembrolizumab + Paclitaxel/Carboplatin + Doxorubicin OR Epirubicin/ Cyclophosphamide	Placebo + Paclitaxel/ Carboplatin + Doxorubicin OR Epirubicin/ Cyclophosphamide	200 mg IV q3wk	Neoadjuvant up to 8 cycles	15.5 months	84%
KEY-NOTE-119 [34]	NCT02555657	Winer	2021	III	622	52 years	Metastatic treated TNBC	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Investigator's choice mono-chemotherapy	200 mg IV q3wk	Up to 35 administrations	31.5 months	65%
I-SPY2 Trial [42]	NCT01042379	Nanda	2020	II	114	50 years	Stage II-III TNBC	Pembrolizumab	Pembrolizumab + Paclitaxel + Doxorubicin/ Cyclophosphamide	Placebo + Doxorubicin/ Cyclophosphamide	200 mg IV q3wk	4 cycles	3 yrs	Not done yet

NCT National Clinical Trial; TNBC Triple Negative Breast Cancer; ICI Immune Checkpoint Inhibitor; PD-L1, Programmed Cell Death Ligand 1; q3wk, once every 3 weeks; q4wk, once every 4 weeks

Qualität der Studien:

B Unique ID	Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Garrido-Castro	NCT03414684	!	+	+	!	+	!
NeoTRIPaPDL1	NCT002620280	+	+	+	!	+	!
GeparNuevo	NCT02685059	+	+	+	+	+	+
Nci 10013	NCT02883062	!	+	+	!	+	!
KEYNOTE-355	NCT02819518	+	+	+	+	+	+
SAFIRO2-BREAST	NCT02299999	+	+	+	!	+	!
KEYNOTE-522	NCT03036488	+	+	+	+	+	+
KEYNOTE-119	NCT02555657	+	+	+	!	-	-
I-SPY2 Trial	NCT01042379	+	+	+	!	+	!
IMpassion031	NCT03197935	!	+	+	+	+	!
IMpassion130	NCT02425891	+	+	+	+	+	+
IMpassion131	NCT03125902	+	+	+	+	+	+
D1	Randomisation process				+	Low risk	
D2	Deviations from the intended intervention				!	Some concerns	
D3	Missing outcome data				-	High risk	
D4	Measurement of the outcome						
D5	Selection of the reported result						

Studienergebnisse:

- pCR: The number of patients who achieved a complete response was reported in six trials [36, 39, 41, 42, 44 (Anm. FBMed: non-metastatic/early-stage TNBC)]: three on Atezolizumab [36, 39, 44], two on Pembrolizumab [41, 42], and one on Durvalumab [37], all in the neoadjuvant setting to chemotherapy. Pembrolizumab in combination with chemotherapy significantly increased the odds of achieving pCR compared to chemotherapy alone (OR 2.79, 95% CI 1.07 to 7.24, SUCRA = 82.1%, 2 studies, 709 patients), whereas Atezolizumab showed an insignificant increase in pCR (OR 1.94, 95% CI 0.86 to 4.37, SUCRA = 62.3, 3 studies, 674 patients) (complete SUCRA values in Additional file 1: Table S5). In the GeparNuevo trial, the calculated OR of achieving pCR with Durvalumab and chemotherapy was 1.45 (95% CI 0.80 to 2.63) [37]

Hinweis FBMed: Auf die Extraktion der Ergebnisse zu den übrigen Endpunkten wurde verzichtet, da diese in der Studie gepoolt dargestellt werden (Ergebnisse zu metastasiertem TNBC, frühem TNBC sowie Erhaltungstherapie, siehe Studiencharakteristika).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Only trials evaluating early-stage TNBC showed a significant improvement in pCR, implying that PD-1/ PD-L1 inhibitors may be most effective when started early in the disease course.

Lin Y-Y et al., 2022 [10].

Neoadjuvant therapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

To better inform clinical practice, we performed a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to estimate the comparative efficacy and acceptability of existing neoadjuvant regimens in early TNBC.

Methodik

Population:

- Patients with histologically confirmed, clinical stage I-III, primary TNBC

Intervention/ Komparator:

- neoadjuvant chemotherapy with or without targeted therapies or immunotherapies

Endpunkte:

- primary: pCR
- secondary: all-cause treatment discontinuation, DFS, EFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature search in PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Central Register of Clinical trials as well as online archives of American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, and San Antonio Breast Cancer Symposium was conducted from inception to April 28, 2021. A repeated literature search was conducted from inception to February 12, 2022, to identify any updated publications. Citation lists of relevant literature were also reviewed for eligible studies.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 41 RCTs. A total of 7109 TNBC patients were included.

Charakteristika der Population:

Table 1
Study characteristics.

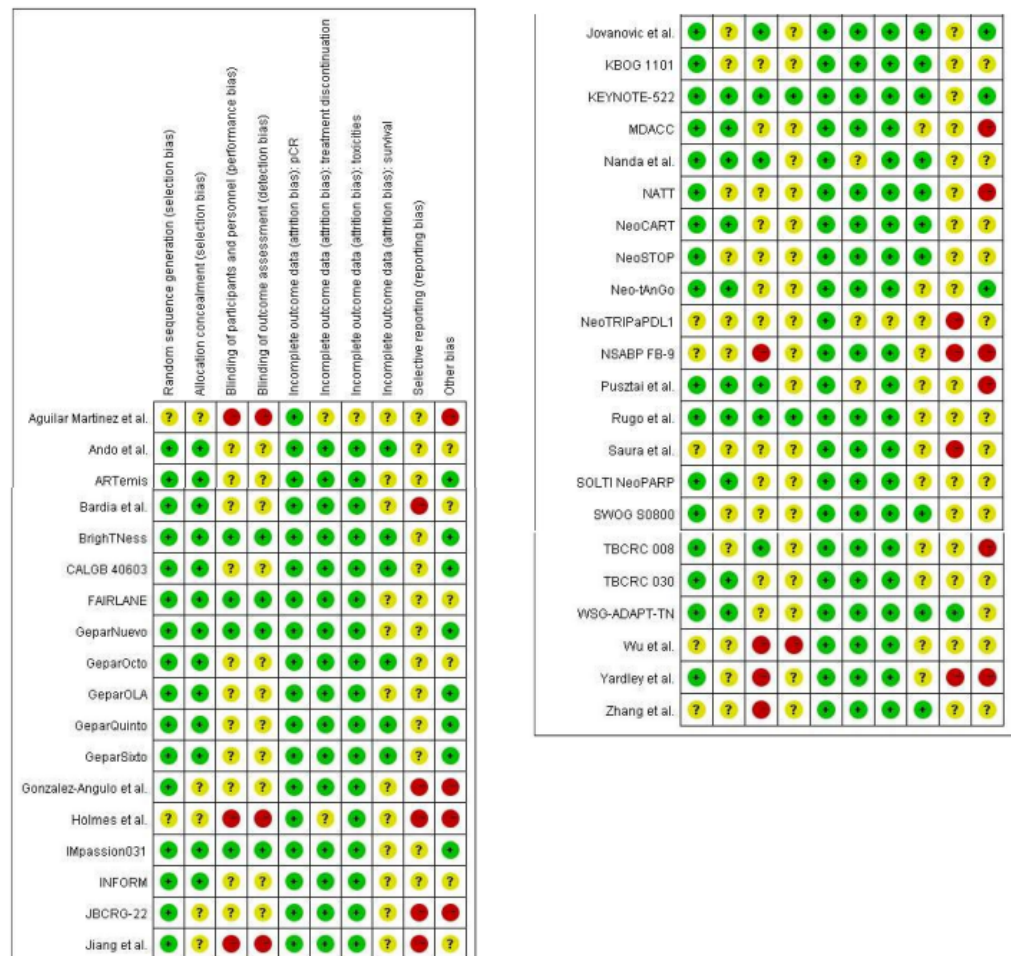
Study	Year	Phase	Design	Treatment arm	No. of TNBC pts	No. of ITT pts	Median age, y (range)	Clinical stage	Primary endpoint
Ando et al.	2014	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Carboplatin + paclitaxel→ FEC Paclitaxel→ FEC	37 38	91 88	47 (30–69) 47 (30–70)	II-III	ypT0/is pN0
GeparOcto	2019	III	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Paclitaxel + doxorubicin→ carboplatin Epirubicin→ paclitaxel→ cyclophosphamide	203 200	475 470	48 (21–76) 48 (23–76)	I-III	ypT0/is pN0
Zhang et al.	2016	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Carboplatin + paclitaxel Epirubicin + paclitaxel	44 43	44 43	48 (24–73) 46 (24–65)	II-III	ypT0/is pN0
NeoCART	2020	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Carboplatin + docetaxel EC→ docetaxel	44 44	44 44	50 (38–59) 49 (40–56)	II-III	ypT0/is pN0
NeoSTOP	2021	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Carboplatin + docetaxel Carboplatin + paclitaxel→ AC	52 48	52 48	54 (29–70) 51 (32–69)	I-III	ypT0/is pN0
Aguilar Martinez et al.	2015	II	Single-center, randomized (1:1)	Cisplatin + paclitaxel→ cisplatin + doxorubicin Paclitaxel→ FAC	30 31	30 31	NR	NR	ypT0/is pN0
TBCRC 030	2020	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Cisplatin Paclitaxel	72 67	72 67	53 (28–82)	I-III	ypT0/is pN0
INFORM	2020	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Cisplatin AC	44 38	60 58	40 (31–49)* 44 (34–54)*	I-III	ypT0/is pN0
Neo-tAnGo	2014	III	Multicenter, open-label, randomized (1:1:1:1)	EC→ Paclitaxel Paclitaxel→ EC EC→ Paclitaxel + gemcitabine Paclitaxel + gemcitabine→ EC	73 84	404 408	NR	II-III	ypT0/is pN0
WSG-ADAPT-TN	2018	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Carboplatin + nab-paclitaxel Gemcitabine + nab-paclitaxel	146 178	146 178	NR	I-III	ypT0/is pN0
TBCRC 008	2015	II	Multicenter, double-blind, randomized (1:1)	Vorinostat + carboplatin + nab-paclitaxel Carboplatin + nab-paclitaxel	12 12	30 31	48 (31–68) 48 (24–72)	II-III	ypT0/is pN0
JBCRG-22	2021	II	Multicenter, randomized (1:1:1:1)	Carboplatin + eribulin→ FEC or AC Carboplatin + paclitaxel→ FEC or AC Eribulin + capecitabine→ FEC or AC Eribulin + cyclophosphamide→ FEC or AC	22 23 27 27	22 23 27 27	47.5 (26–63)* 44 (28–64)* 60 (37–70)* 59 (35–70)*	I-III	ypT0/is pN0
Jiang et al.	2021	II	Single-center, open-label, randomized (1:1)	Vinorelbine + epirubicin Paclitaxel + epirubicin	19 17	45 46	48 (26–66) 50 (30–68)	II-III	ypT0/is pN0
MDACC	2011	III	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Capecitabine + docetaxel→ FEC Paclitaxel→ FEC	30 28	300 301	49 (42–57) 47 (40–55)	II-III	Relapse-free survival
Wu et al.	2018	II	Single-center, open-label, randomized (1:1)	Lobaplatin→ docetaxel + epirubicin Docetaxel + epirubicin	62 63	62 63	47 (33–70)	I-III	ypT0/is pN0
KBOG 1101	2019	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	FEC→ docetaxel + AC or EC Docetaxel + cyclophosphamide	33 33	53 50	54.1 (12.4)** 53.6 (10.4)**	II-III	ypT0 pN0
NATT	2013	III	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Docetaxel + AC or EC Docetaxel + cyclophosphamide	26 23	51 45	47.2 (26–62)* 48 (25–69)*	II-III	ypT0/is pN0
NSABP FB-9	2015	II	Multicenter, open-label, randomized (1:2)	Paclitaxel→ AC Eribulin→ AC	8 9	19 30	48 (34–67) 50 (28–70)	II-III	ypT0/is pN0
Yardley et al.	2018	II	Multicenter, open-label, randomized (2:1)	Eribulin + cyclophosphamide Docetaxel + cyclophosphamide	19 6	54 22	53 (23–77) 51 (38–73)	II-III	ypT0/is pN0
Saura et al.	2013	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	AC→ ixabepilone AC→ paclitaxel	73 71	148 147	48 (25–79) 46 (26–74)	II-III	ypT0/is pN0
SWOG S0800	2016	II	Multicenter, open-label, randomized (2:1:1)	Bevacizumab + nab-paclitaxel→ AC Nab-paclitaxel→ AC, or AC→ nab-paclitaxel	32 35	98 113	51.7 (22–71) 51.3 (31–75)	II-III	ypT0/is pN0
ARTemis	2015	III	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Bevacizumab + docetaxel→ FEC Docetaxel→ FEC	119 122	388 393	NR	II-III	ypT0/is pN0
GeparQuinto	2012	III	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Bevacizumab + EC→ docetaxel EC→ docetaxel	323 340	956 969	49 (21–75) 48 (24–78)	I-III	ypT0 pN0

GeparSixto	2014	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel + doxorubicin	158	295	48 (21–75)	II-III	ypT0 pN0
				Bevacizumab + paclitaxel + doxorubicin	157	293	47 (21–78)		
CALGB 40603	2015	II	Multicenter, open-label, randomized (2:2)	Carboplatin + paclitaxel→ AC	111	113	NR	II-III	ypT0/is
				Bevacizumab + paclitaxel→ AC	105	110			
				Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel→ AC	110	112			
BrighTNess	2018	III	Multicenter, double-blind, randomized (2:1:1)	Paclitaxel→ AC	107	108	50 (41–59)	II-III	ypT0/is pN0
				Veliparib + carboplatin + paclitaxel→ AC	316	316			
				Carboplatin + paclitaxel→ AC	160	160			
GeparOLA	2020	II	Multicenter, open-label, randomized (2:1)	Paclitaxel→ AC	158	158	48 (25–71)	I-III	ypT0/is pN0
				Olaparib + paclitaxel→ EC	50	69			
				Carboplatin + paclitaxel→ EC	27	37	45 (26–67)		
Rugo et al.	2016	II	Multicenter, open-label, randomized (2:1)	Veliparib + carboplatin + paclitaxel→ AC	72	72	48.5 (27–70)	II-III	ypT0/is pN0
				Paclitaxel→ AC	44	44	47.5 (24–71)		
SOLTI NeoPARP	2015	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1:1)	Iniparib 11.2 mg/kg + paclitaxel	46	46	49 (27–78)	II-III	ypT0/is
				Iniparib 5.6 mg/kg + paclitaxel	48	48	49 (30–75)		
				Paclitaxel	47	47	50 (29–73)		
KEYNOTE-522	2020	III	Multicenter, double-blind, randomized (2:1)	Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel→ pembrolizumab + AC or EC	401	784	49 (22–80)	II-III	ypT0/is pN0
				Carboplatin + paclitaxel→ AC or EC	201	390	48 (24–79)		
Nanda et al.	2020	II	Multicenter, open-label, adaptively randomized	Pembrolizumab + paclitaxel→ AC	29	69	50 (27–71)	II-III	ypT0/is pN0
				Paclitaxel→ AC	85	181	47 (24–77)		
Pusztai et al.	2020	II	Multicenter, open-label, adaptively randomized	Durvalumab + olaparib + paclitaxel→ AC	21	73	46 (28–71)	II-III	ypT0/is pN0
				Paclitaxel→ AC	142	299	48 (24–80)		
NeoTRIPaPDL1	2020	III	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel	138	138	50 (24–79)	II-III	5-year event free survival
				Carboplatin + nab-paclitaxel	142	142			
IMpassion031	2020	III	Multicenter, double-blind, randomized (1:1)	Atezolizumab + nab-paclitaxel→ atezolizumab + AC	165	165	51 (22–76)	II-III	ypT0/is pN0
				Nab-paclitaxel→ AC	168	168	51 (26–78)		
GeparNuevo	2019	II	Multicenter, double-blind, randomized (1:1)	Durvalumab + nab-paclitaxel→ durvalumab + EC	88	88	49.5 (25–74)	I-III	ypT0 pN0
				Nab-paclitaxel→ EC	86	86	49.5 (23–76)		
FAIRLANE	2019	II	Multicenter, double-blind, randomized (1:1)	Ipatasertib + paclitaxel	76	76	51 (29–78)	I-III	ypT0/is pN0
				Paclitaxel	75	75	54 (31–78)		
Jo Chien et al.	2020	II	Multicenter, open-label, adaptively randomized	MK-2206 + paclitaxel→ AC	32	94	53 (25–73)	II-III	ypT0/is pN0
				Paclitaxel→ AC	24	57	46 (28–71)		
Gonzalez-Angulo et al.	2014	II	Single-center, open-label, randomized (1:1)	Everolimus + paclitaxel→ FEC	23	23	46 (32–75)	II-III	mTOR pathway inhibition
				Paclitaxel→ FEC	27	27	52 (30–65)		
Jovanovic et al.	2017	II	Multicenter, double-blind, randomized (2:1)	Everolimus + cisplatin + paclitaxel	96	96	52 (43–57.25)	II-III	ypT0/is pN0
				Cisplatin + paclitaxel	49	49	52 (43–58)		
Holmes et al.	2015	II	Multicenter, open-label, randomized (2:1)	MM-121 + paclitaxel→ AC	56	56	NR	II-III	ypT0 pN0
				Paclitaxel→ AC	29	29			
Bardia et al.	2018	II	Multicenter, open-label, randomized (1:1)	LCL-161 + paclitaxel	105	105	NR	II-III	>7.5% increase in ypT0 rate
				Paclitaxel	102	102			

→ = followed by. EC = epirubicin plus cyclophosphamide. FEC = 5-fluorouracil plus epirubicin plus cyclophosphamide. AC = doxorubicin plus cyclophosphamide. FAC = 5-fluorouracil plus doxorubicin plus cyclophosphamide. NR = not reported. * Mean age (range). ** Mean age (standard deviation).

- Of the 41 RCTs, 17 exclusively enrolled TNBC patients; 37 were multicenter trials; 10 were phase III trials.

Qualität der Studien:



eFigure 2 (b). Risk of bias summary

Studienergebnisse:

• Primary outcome: pCR

- Network meta-analysis of pCR included all 27 neoadjuvant regimens (Fig. 1). A random-effects, consistency model was applied as it provided a better fit to the data. All treatments were compared with anthracycline- and taxane-based ChT, and 8 treatments were associated with significantly higher pCR rates (Fig. 2), including PD-1 inhibitor plus platinum plus anthracycline- and taxane-based ChT (OR 3.95; 95% CrI 1.81–9.44), bevacizumab plus platinum plus anthracycline- and taxane-based ChT (3.35; 1.89–6.13), and PARP inhibitor plus platinum plus anthracycline- and taxane-based ChT (2.39; 1.40–4.37).
- The Bayesian ranking results were consistent with the pooled analysis, with PD-1 inhibitor plus platinum plus anthracycline- and taxane-based ChT yielding the highest probability of being the most efficacious neoadjuvant treatment for TNBC (SUCRA = 0.90)

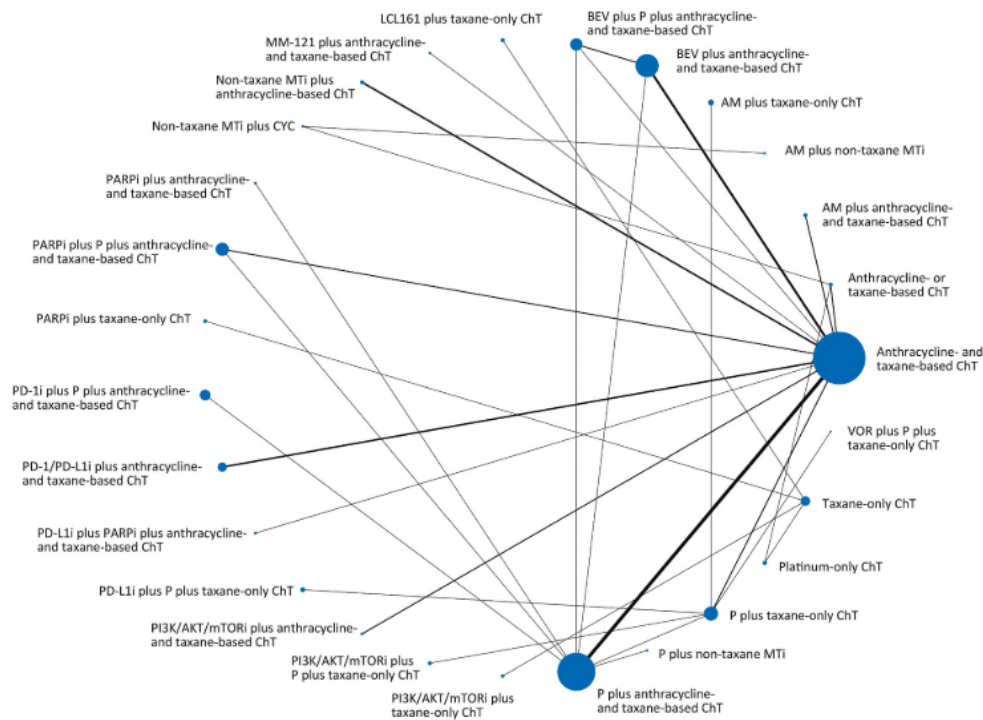


Fig. 1. Network meta-analysis of the proportion of patients achieving pathologic complete response (a 2-column fitting image). AM = antimetabolite. MTi = microtubule inhibitor. T = taxane. BEV = bevacizumab. P = platinum. A = anthracycline. CYC = cyclophosphamide. PARPi = PARP inhibitor. PD-1i = PD-1 inhibitor. PD-1/PD-L1i = PD-1/PD-L1 inhibitor. PI3K/AKT/mTORi = PI3K/AKT/mTOR inhibitor. VOR = vorinostat.

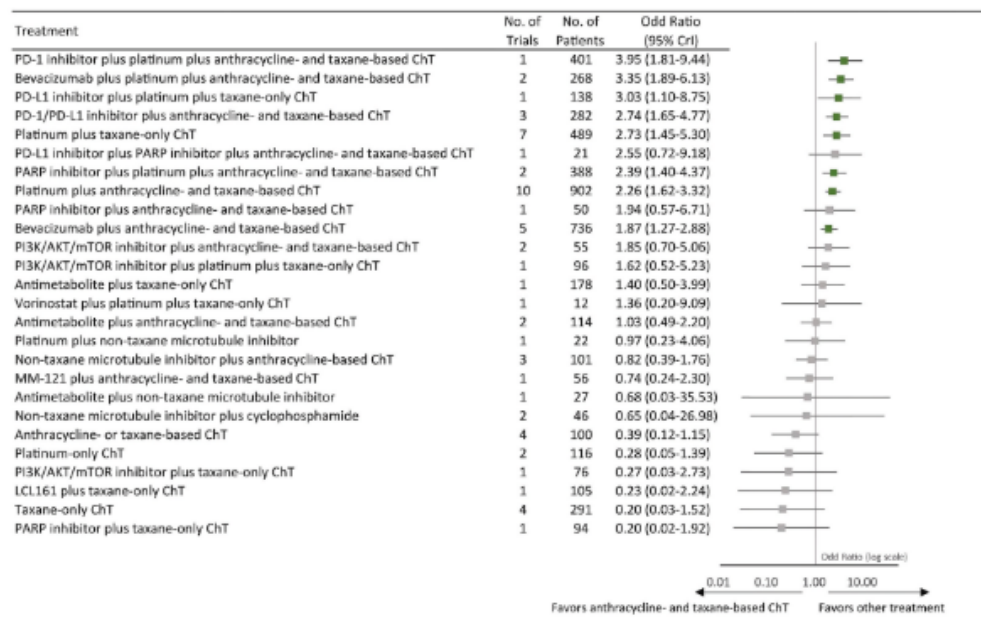


Fig. 2. Forest plot for the estimates of pathologic complete response improvement of different treatments using anthracycline- and taxane-based chemotherapy as a reference treatment (a 2-column fitting image). Green box indicates significantly in favor of the compared treatment. Grey box indicates non-significant result. CrI = credible interval. ChT = chemotherapy. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

- **Secondary:**

- Premature treatment discontinuation: Compared with anthracycline- and taxane-based ChT, PD-1 inhibitor plus platinum plus anthracycline- and taxane-based ChT significantly increased the incidence of all-cause premature treatment discontinuation (OR 3.25; 95% CrI 1.26–8.29). (8 direct comparisons; comparative analysis involved 24 regimens from 33 RCTs (n=9489, TNBC and non-TNBC combined))
- DFS/EFS: Compared with anthracycline- and taxane-based ChT, PD-1 inhibitor plus platinum plus anthracycline- and taxane-based ChT (HR 0.42; 95% CrI 0.19–0.81), and platinum plus anthracycline- and taxane-based ChT (0.67; 0.44–0.92) were associated with significantly improved DFS/EFS. (18 RCTs, n=5247 patients, 10 neoadjuvant treatments)
- OS: Compared with anthracycline- and taxane-based ChT, PD-1 inhibitor plus platinum plus anthracycline- and taxane-based ChT was not associated with improved OS (0.55; 0.24–1.15; 0.82) (15 RCTs, n=4863 patients, 10 treatment strategies)

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and network meta-analysis identified PD-1 inhibitor combined with platinum and anthracycline- and taxane-based ChT as the superior neoadjuvant regimen in TNBC, with consistent improvement in pCR and DFS/EFS.

He Q et al., 2021 [5].

Platinum-Based Chemotherapy and Immunotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparison

Fragestellung

However, there has not been enough study to directly compare platinum drugs with ICIs. In lieu of head-to-head randomized control trials, we summarized recent and relevant trials and performed an indirect comparison between the two treatments of TNBC.

Methodik

Population:

- Patients with early tnbc

Intervention:

- Carboplatin-based chemotherapy *or* ICIs with AT-based NACT

Komparator:

- AT-based NACT

Endpunkte:

- pCR

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature review was conducted in PubMed, Embase, and the Cochrane library (last updated in February 2021).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs (n=1647 patients of whom 845 received standard AT-based NACT and 802 received ICIs plus chemotherapy or platinumbased chemotherapy)

Charakteristika der Population:

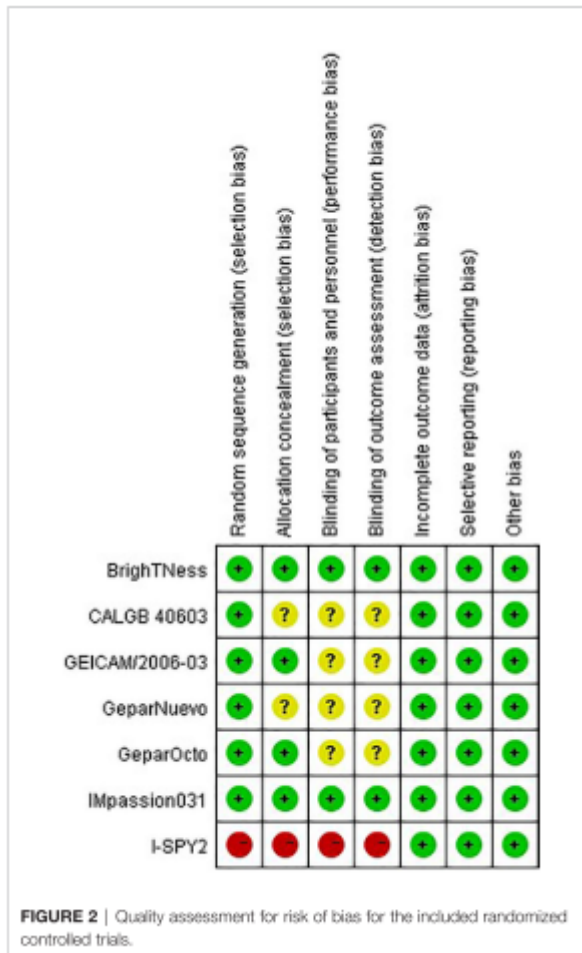
- four trials compared platinum-based with AT-based NACT, while three compared ICIs plus chemotherapy with chemotherapy alone
- two of the studies included other subtypes of breast cancer

TABLE 1 | Characteristics of eligible studies.

Study	Year	Phase	Population	Platinum/ICI group	pCR	AT group	pCR
BrigTNess (13)	2018	3	stage II–III TNBC	PCb-AC	57.50%	P-AC	31.01%
CALGB (14)	2014	2	stage II–III TNBC	PCb-ddAC	48.65%	P-ddAC	29.25%
GEICAM/2006-03 (15)	2012	2	TNBC	EC-DCb	29.79%	EC-D	34.78%
GeparOcto (16)	2019	3	T1c-T4a-d TNBC and HER2+ BC	PMCb	51.72%	ddEPC	48.50%
GeparNuevo (17)	2019	2	T2-T4a-d TNBC	Durval(nab-P-ddEC)	53.40%	nab-P-ddEC	44.20%
I-SPY2 (18)	2020	2	high-risk stage II–III BC	PembroP-AC	67.80%	P-AC	21.35%
IMpassion031 (19)	2020	3	stage II–III TNBC	Atezo(nab-P-AC)	57.60%	nab-P-AC	41.10%

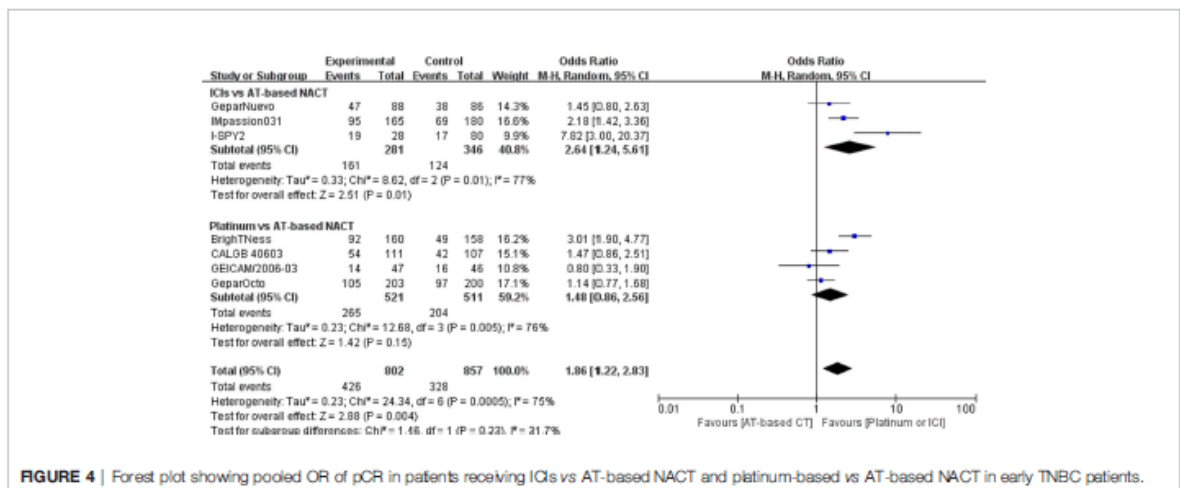
pCR, pathological complete response; A, doxorubicin; C, cyclophosphamide; Cb, carboplatin; D, docetaxel; E, epirubicin; M, non-pegylated liposomal doxorubicin; P, paclitaxel; nab-P, nab-paclitaxel; dd, dose-dense; Durva, durvalumab; Pembro, pembrolizumab; Atezo, atezolizumab.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Altogether, four trials comparing platinum-based and AT-based NACT did not show a statistically significant improvement in pCR rate ($P = 0.16$); 265 out of 521 patients (50.86%) reached pCR in the experimental group, and 204 out of 511 patients (39.92%) reached pCR in the control group (OR, 1.48; 95%CI, 0.86–2.56). Trials have considerable heterogeneity ($I^2 = 77\%$) and evaluation with random-effects model was done (Figure 4).
- A summary OR obtained with random effect models indicates that compared with AT-based NACT, the addition of ICIs significantly improved the pCR rates ($P = 0.02$) with 161 out of 281 (57.30%) reaching PCR in the experimental group and 124 out of 346 patients (35.84%) reaching pCR in the control group (OR, 2.64; 95%CI, 1.24–5.61). Trials have considerable heterogeneity ($I^2 = 76\%$)



- In the indirect comparison anchored in AT-based NACT (Table 2), ICIs plus chemotherapy demonstrated significant improvement in PCR rate versus platinum-based chemotherapy ($p = 0.00445$, OR, 1.78; 95%CI, 0.70–4.53)
 - Sensitivity analysis: Notably, when omitting ISPY2 study in ICIs versus AT-based NACT comparison, heterogeneity was significantly decreased ($I^2 = 77$ to $I^2 = 16$, Figure 6). Similarly, in platinum versus AT-based NACT comparison, heterogeneity was eliminated when excluding BrighTNess study ($I^2 = 76$ to $I^2 = 0$, Figure 6). When simultaneously excluding the two studies and evaluating with fixed-effect model, the result from the indirect comparison demonstrated that ICIs plus chemotherapy improved the pCR rate than platinum-based chemotherapy (OR, 1.61; 95%CI, 1.02–2.54) with statistical significance ($P = 0.02$), which was consistent with the primary comparison.

TABLE 2 | Results of indirect comparison.

	OR	95%CI	P
pCR	1.78	0.70–4.53	0.00445
pCR*	1.61	1.02–2.54	0.02199
discontinuation related to AE	0.46	0.26–0.82	0.00015
grade 3–4 neutropenia	0.2	0.03–1.56	<0.00001
grade 3–4 anemia	0.04	0.01–0.22	<0.00001
grade 3–4 thrombocytopenia	0.05	0.00–0.72	<0.00001

*Results excluding I-SPY2 and BrighTNess study.

Anmerkung/Fazit der Autoren

ICIs plus chemotherapy showed increased pCR rate and decreased adverse effects compared with platinum-based chemotherapy in early TNBC. However, subgroup analysis and survival data to explore the proper patients for each treatment remains scarce. Therefore, further studies with powered direct comparisons of these two treating regimens are required.

Huo X et al., 2021 [6].

The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To further clarify the role of capecitabine in TNBC, in the present study, we conducted a meta-analysis to investigate the effect of capecitabine as neoadjuvant and adjuvant chemotherapy on survival in TNBC patients.

Methodik

Population:

- TNBC patients

Intervention/ Komparator:

- neoadjuvant or adjuvant chemotherapy including capecitabine in the experimental arm and chemotherapy without capecitabine in the control arm

Endpunkte:

- disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) and grade 3–5 drug-related adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- Randomized controlled trials (RCTs) were identified using a computerized search of the databases PubMed and Embase (up to December 2019).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs. A total of 3842 TNBC patients were included in this meta-analysis.
- There were seven and one studies that used capecitabine as adjuvant and neoadjuvant chemotherapy, respectively, and one study that used capecitabine as both neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. From the available data of TNBC, there were 1757 cases of adjuvant chemotherapy with capecitabine and 1713 cases of adjuvant chemotherapy without capecitabine, along with 448 cases of neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and 428 cases of neoadjuvant chemotherapy without capecitabine.

Charakteristika der Population:

Table 1 Main characteristics of the studies included in the meta-analysis

Study	Author	Update year	Trial Phase	Capecitabine arm	Control arm	N (Capecitabine/ Control)	TNBC, N (X/ Control)	Median follow-up (month)	Design	Setting
FinXX Trial	Joensuu	2017	III	DX + CEX	D + CEF	751/744	93/109	123.6	Addition	Adjuvant
GEICAM/ 2003–10	Martín	2015	III	ED-X	EC-D	715/669	95/71	79.2	Replace	Adjuvant
GAIN	V. Mo	2017	III	EC-PX	EPC	1511/1512	213/208	74	Replace	Adjuvant
US ncology 01062	O'Shaughnessy	2015	III	AC-DX	AC-D	1307/1304	396/384	60	Addition	Adjuvant
CREATE-X	Masuda	2017	III	X	None	443/444	139/147	43.2	Addition	Adjuvant
CIBOMA 2004/01	Lluch	2019	III	ED-X	EC-D	448/428	448/428	87.6	Addition	Neo/ Adjuvant
Gepar TRIO	Minckwitz	2013	III	DAC-NX	DAC-DAC	301/321	NA	62	Replace	Neoadjuvant
CBCSG-010	Li	2019	III	DX-XEC	D-FEC	297/288	297/288	67	Addition	Adjuvant
CALGB49907	Muss	2019	III	X	CMF/ AC	307/326	76/78	136.8	Replace	Adjuvant

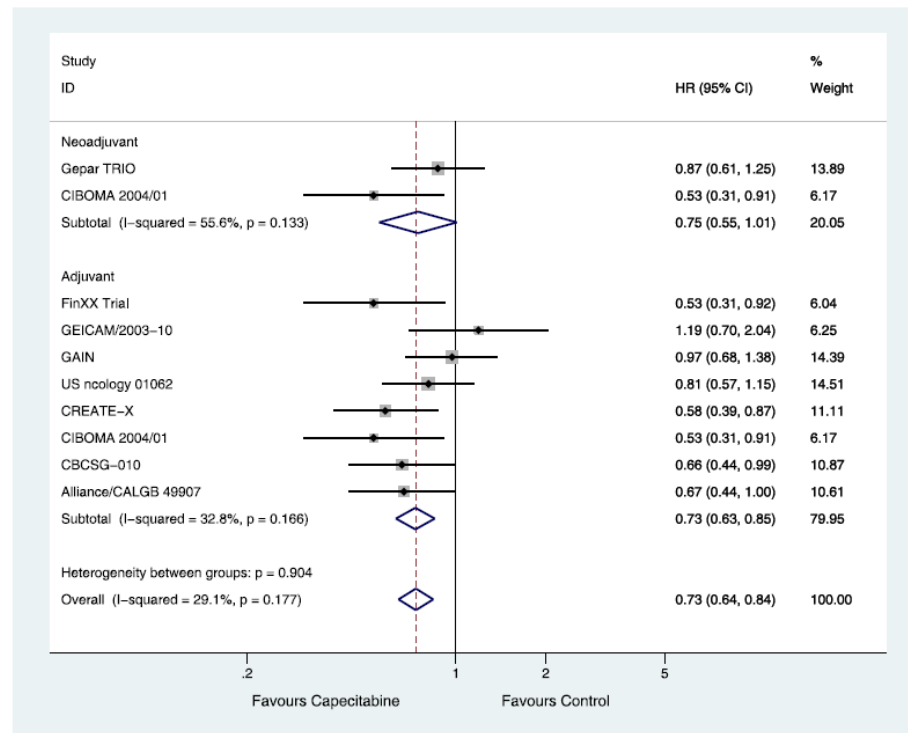
X capecitabine, C cyclophosphamide, M methotrexate, F 5-fluorouracil, A doxorubicin, E epirubicin, D docetaxel, BEV bevacizumab, P paclitaxel, N nab-paclitaxel, NA not available, N number

Qualität der Studien:

Study	Year	Randomi- zation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
FinXX Trial	2017	Low	High	Low	Low	Low	Low
GEICAM/2003-10	2015	Low	High	Low	Low	Low	Low
GAIN	2017	Low	High	Low	Low	Low	Low
US ncology 01062	2015	Low	High	Low	Low	Unknown	Low
CREATE-X	2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CIBOMA 2004/01	2019	Low	Low	Low	Unknown	Unknown	Low
Gepar TRIO	2013	Low	High	High	Low	Unknown	Low
CBCSG-010	2019	Low	Low	Unknown	Unknown	Low	Low
CALGB 49907	2019	Low	High	Low	Unknown	Low	Low

Studienergebnisse:

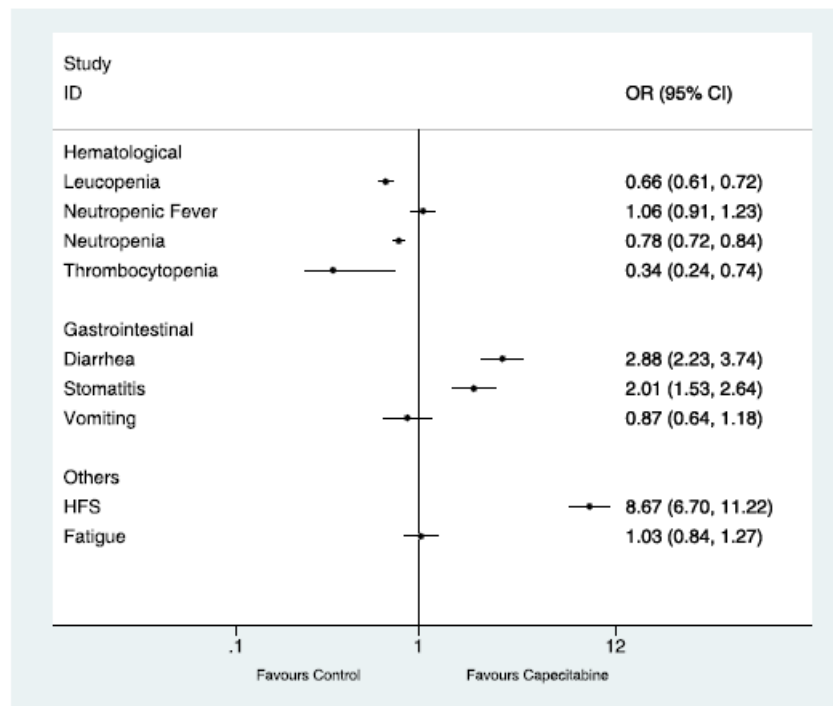
- DFS was significantly improved upon using capecitabine adjuvant chemotherapy (HR = 0.73; 95% CI, 0.63–0.85; $P < 0.001$) with low heterogeneity ($P = 0.166$, $I^2 = 32.8\%$), [...] (Fig. 4).



● **Fig. 4** Effects of using capecitabine as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy on subgroup analysis of disease-free survival (DFS)

Hinweis FBMed: Für die Endpunkte OS und AE liegen nur gepoolte Ergebnisse (adjuvant + neoadjuvant) vor.

- The combined capecitabine regimens in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy [...] significantly improved OS (HR = 0.63; 95% CI, 0.53–0.77; P < 0.001) with low heterogeneity (P = 0.702, I² = 0).
- There were four grade 3–5 hematological AEs, three grade 3–5 gastrointestinal AEs, and two grade 3–5 other AEs. Figure 6 shows an overview of the safety profile for grade 3–5 AEs in the capecitabine and capecitabine-free chemotherapy groups.



● **Fig. 6** An overview of the safety profile for grade 3–5 adverse events (AEs) in capecitabine and capecitabine-free chemotherapy groups

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis showed that neoadjuvant and adjuvant chemotherapy combined with capecitabine significantly improved both DFS and OS in earlystage TNBC patients. DFS was significantly improved in the groups with the addition of capecitabine, adjuvant chemotherapy, and lymph node positivity, but not in those with the replacement of capecitabine, neoadjuvant chemotherapy, or lymph node negativity. Capecitabine regimens were related to higher risks of grade 3–5 AEs, namely, diarrhea, stomatitis, and HFS, but negatively correlated with the risks of leucopenia, neutropenia, and thrombocytopenia.

Kommentare zum Review

- Nicht alle Therapien, die in diesem systematischen Review verglichen wurden, sind in dieser Indikation zugelassen. Sie wurden hier jedoch ergänzend dargestellt.
- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
 - Zhang Z et al., 2021 [13]
 - Zhou W et al., 2021 [14]
 - Li Y et al., 2020 [9]

3.3 Leitlinien

Korde LA et al., 2021 [7].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline

sowie

Korde LA et al., 2022 [8].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update

Zielsetzung/Fragestellung

The purpose of this guideline is to develop recommendations concerning the optimal use of systemic neoadjuvant therapy, including chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for patients with invasive breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic review–based guideline (up to August 31, 2020)
- Literature searches of selected databases, including The Cochrane Library and Medline (via PubMed) are performed.

LoE/GoR

- GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is

confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Sonstige methodische Hinweise

- Das ASCO Guidelines Methodology Manual ist hier zu finden: <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/guideline-methodology>

Recommendations

Clinical question 1: Which patients with breast cancer are appropriate candidates for neoadjuvant systemic therapy?

Recommendation 1.3: Neoadjuvant systemic therapy should be offered to patients with high-risk HER2-positive or TNBC in whom the finding of residual disease would guide recommendations related to adjuvant therapy (Type: evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Literature review and analysis. Use of neoadjuvant systemic therapy in patients with high-risk HER2-positive or TNBC.

The systematic review identified two studies that support the use of neoadjuvant systemic therapy in patients with high-risk HER2-positive or TNBC in whom the finding of residual disease would prompt a change in adjuvant therapy. The Capecitabine for Residual Cancer as Adjuvant Therapy (CREATE-X) open-label, phase III trial [10] evaluated the safety and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative primary breast cancer who had residual invasive disease after they had received neoadjuvant chemotherapy that contained taxane, anthracycline, or both. CREATE-X randomly assigned 910 patients to receive standard postoperative adjuvant treatment either with capecitabine or without. Analyses revealed that adjuvant capecitabine prolonged both DFS and OS. In safety analyses, the most frequent adverse event observed in the capecitabine group was hand-foot syndrome; this occurred in 325 of 443 patients (73.4%). In the subset of patients with triple-negative disease—about 30% of patients studied—the DFS rate was 69.8% among patients who received capecitabine versus 56.1% in the control group (hazard ratio [HR], 0.58; 95% CI, 0.39 to 0.87); the OS rate was 78.8% versus 70.3% (HR, 0.52; 95% CI, 0.30 to 0.90). In the subset of patients with HR-positive breast cancer, there were numerical improvements in DFS and OS that did not meet statistical significance. The DFS rate was 76.4% in the capecitabine group and 73.4% in the control group (HR for recurrence, second, cancer, or death, 0.81; 95% CI, 0.55 to 1.17), and OS rates were 93.4% and 90%, respectively (HR for death, 0.73; 95% CI, 0.38 to 1.40).

The KATHERINE open-label, phase III clinical trial compared adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) with trastuzumab in patients with stage I to III, HER2-positive breast cancer who had residual invasive disease in the breast or axilla after completing neoadjuvant chemotherapy plus HER2-targeted therapy.[9] Patients were randomly assigned to receive either postoperative T-DM1 (n 5 743) at a dose of 3.6 mg per kilogram of body weight, or trastuzumab (n 5 743) at a dose of 6 mg per kilogram intravenously every 3 weeks for 14 cycles (42 weeks). A majority of patients (80%) received trastuzumab as their sole HER2-targeted therapy in the neoadjuvant setting; approximately 18% received dual neoadjuvant HER2targeted therapy with trastuzumab and pertuzumab. Invasive disease or death occurred in 91 (12.2%) of patients who received adjuvant T-DM1 and in

165 (22.2%) patients who received trastuzumab. The estimated invasive DFS at 3 years was significantly higher in the T-DM1 group than in the trastuzumab group (88.3% v 77%; HR, 0.50; 95% CI, 0.39 to 0.64; P, .001). Similarly, the risk of distant recurrence was lower in patients who received T-DM1 than in patients who received trastuzumab (HR, 0.60; 95% CI, 0.45 to 0.79). Grade 3 or higher adverse events occurred in 190 (25.7%) patients who received T-DM1 and in 111 (15.4%) of patients who received trastuzumab, including thrombocytopenia (5.7% v 0.3%) and peripheral sensory neuropathy (1.4% v 0%). Serious adverse events occurred in 94 patients (12.7%) in the T-DM1 group and in 58 patients (8.1%) in the trastuzumab group. Adverse events leading to discontinuation of T-DM1 included thrombocytopenia, elevated liver function test abnormalities, and peripheral sensory neuropathy. Patients who were unable to complete T-DM1 received trastuzumab to complete a year of HER2-targeted therapy.

Clinical interpretation.

The CREATE-X and KATHERINE trials establish that, in patients with TNBC or HER2-positive disease, the presence or absence of residual disease after neoadjuvant therapy alters treatment recommendations in the adjuvant setting. Thus, neoadjuvant therapy is the treatment of choice in all but small, node-negative, TNBC, or HER2-positive tumors.

Clinical question 3: What neoadjuvant systemic therapy regimens are recommended for patients with TNBC?

Recommendation 3.1: Patients with TNBC who have clinically node-positive and/or at least T1c disease should be offered an anthracycline- and taxane-containing regimen in the neoadjuvant setting (Type: evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 3.2. Patients with cT1a or cT1bN0 TNBC should not routinely be offered neoadjuvant therapy outside of a clinical trial (Type: evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 3.3. Carboplatin may be offered as part of a neoadjuvant regimen in patients with TNBC to increase likelihood of pCR. The decision to offer carboplatin should take into account the balance of potential benefits and harms (Type: evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 3.4. There is insufficient evidence to recommend routinely adding the immune checkpoint inhibitors to neoadjuvant chemotherapy in patients with early stage TNBC (Type: informal consensus; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Literature review and analysis. Neoadjuvant chemotherapy in patients with TNBC.

There is no direct evidence from phase III randomized clinical trials regarding the optimal neoadjuvant chemotherapy regimen in patients with TNBC. However, there is broad consensus based on key randomized clinical trials [6] and an individual patient data meta-analysis [89] that chemotherapy regimens appropriate for adjuvant treatment by stage are also appropriate for neoadjuvant treatment. On this basis, the Expert Panel recommends that patients with clinically node-positive and/or at least T1c TNBC be offered an anthracycline- and taxane-based neoadjuvant regimen.

There is less agreement concerning the addition of carboplatin to the standard anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy regimen in patients with TNBC. In high-risk patients, the addition of platinum to the standard neoadjuvant chemotherapy regimen of paclitaxel and AC (doxorubicin and cyclophosphamide) or EC (epirubicin and cyclophosphamide) has been shown consistently to improve pCR rates, [11-13,56,57,59] by up to 20%. The meta-analysis by Poggio et al [56] of nine RCTs (2,109 patients) that evaluated the safety and efficacy of platinum-based versus platinum-free neoadjuvant chemotherapy in patients with TNBC found, for instance, that platinum-based neoadjuvant chemotherapy increased pCR rates significantly from 37.0% to 52.1% (odds ratio [OR], 1.96; 95% CI, 1.46 to 2.62, P, .001). Not surprisingly, there was a significantly greater risk of grade 3 and 4 hematological adverse events observed with platinum-based neoadjuvant chemotherapy. Petrelli et al [59] found a similar increased pCR rate in a meta-analysis of RCTs that investigated platinum-based neoadjuvant chemotherapy in TNBC. Neoadjuvant chemotherapy that contained carboplatin or cisplatin significantly increased the pCR rate compared with non-platinum-containing neoadjuvant chemotherapy (relative risk [RR], 1.45; 95% CI, 1.25 to 1.68; P, .0001).

However, the effect of adding platinum on long-term outcomes such as DFS and OS is much less certain.⁹¹ None of the relevant trials has been adequately powered to evaluate survival outcomes. In CALGB 40603 (Alliance),¹² carboplatin significantly improved pCR breast or axilla (54% v 41%, P5 .0029) in patients with stage II-III TNBC when added to weekly paclitaxel for 12 weeks followed by AC once every 2 weeks for four cycles. In patients who received carboplatin, grade 3 thrombocytopenia and neutropenia occurred more commonly; these patients were also more likely to require dose modification, skipped doses, or early treatment discontinuation because of toxicity. Patients who achieved a pCR had improved event-free survival and OS compared with patients who did not achieve a pCR at a median 3-year follow-up.^[92] There was no improvement in survival outcome, however, with the addition of carboplatin to the standard neoadjuvant chemotherapy regimen.

The GeparSixto randomized phase II clinical trial included patients with stage II or III HER2-positive (n 5 273) or TNBC (n 5 315). Patients received 18 weeks of neoadjuvant weekly paclitaxel, weekly nonpegylated liposomal doxorubicin, and bevacizumab every 21 days, and were randomly assigned to either concurrent weekly carboplatin or no additional treatment. Those who received carboplatin had an improvement in pCR (pCR 53.2% with carboplatin v 36.9% without carboplatin, P5 .005).^[13] Treatment discontinuation was more frequent in patients who received carboplatin than in those who did not receive carboplatin (48% v 39%).

Loibl et al [11] reported the results of a phase III, double-blind, placebo-controlled trial (BrighTNess) that evaluated the addition of the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, veliparib, and carboplatin or carboplatin alone compared with standard neoadjuvant taxane-based chemotherapy followed by AC in patients with stage II-III TNBC. The study randomly assigned 316 patients to paclitaxel plus carboplatin plus veliparib; 160 patients to paclitaxel plus carboplatin; and 158 patients to paclitaxel alone. The pCR rates were 58% in patients who received paclitaxel and carboplatin; 53% in patients who received paclitaxel, carboplatin, and veliparib; and 31% in patients who received paclitaxel alone. The difference between the latter two groups was statistically significant (P, .0001). Not surprisingly, grade 3 or 4 toxicities (eg, anemia, neutropenia, and thrombocytopenia) occurred more frequently among patients who received carboplatin. Event-free survival and OS were secondary end points in this trial and have not been reported yet.

Literature review and analysis. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of early-stage TNBC.

There has been increasing interest in studying the efficacy and safety of immunotherapy in many solid tumors, breast cancer among them.⁹³

Pembrolizumab and atezolizumab have

both been studied in the metastatic setting, and atezolizumab is FDA-approved for first-line treatment of PD-L1– positive TNBC and several phase II trials have suggested increased pCR rates.^[94]

The systematic literature review conducted for this guideline identified two phase III randomized clinical trials that addressed the role of immune checkpoint inhibitors in the treatment of nonmetastatic TNBC.^[14,51]

The KEYNOTE-522 randomized, double-blind, phase III trial evaluated the combination of carboplatin or paclitaxel with or without pembrolizumab followed by AC with or without pembrolizumab in patients with stage II or stage III TNBC.^[14]

At the second interim analysis with a median duration of follow-up of 15.5 months, the data showed that adding pembrolizumab to carboplatin or paclitaxel significantly improved pCR rates. The percentage of patients with a pCR in the pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy group was 64.8% (260 of 401 patients) versus 51.2% in the placebo plus neoadjuvant chemotherapy group (103 of 201 patients; estimated treatment difference, 13.6 percentage points; 95% CI, 5.4 to 21.8; P, .001). The investigators also reported the preliminary event-free survival rate in the two arms with 104 of the 327 expected events needed for the final analysis. The estimated percentage of patients at 18 months who were alive without disease progression that precluded definitive surgery, without local or distant recurrence and without a second primary tumor, was 91.3% (95% CI, 88.8 to 93.3) for patients in the pembrolizumab-chemotherapy group and was 85.3% (95% CI, 80.3 to 89.1) for patients in the placebo-chemotherapy group. Treatment-related adverse events that were grade 3 or higher occurred in 76.8% and 72.2% of the patients in the pembrolizumab-chemotherapy group and the placebo-chemotherapy group, respectively. The most commonly occurring grade 3 or greater adverse events in both treatment groups were anemia, neutropenia, febrile neutropenia, and decreased neutrophil count. Hypothyroidism, hyperthyroidism, and adrenal insufficiency were more commonly noted in patients who received pembrolizumab.

The IMpassion031 randomized, double-blind, phase III neoadjuvant treatment trial evaluated atezolizumab versus placebo combined with nab-paclitaxel followed by AC in patients with early-stage TNBC.^[51] Analyses revealed that adding atezolizumab to nab-paclitaxel followed by AC improved the pCR rate significantly irrespective of patients' PD-L1 status: pCR was observed in 95 of 165 patients in the atezolizumab plus chemotherapy group (58%; 95% CI, 50 to 65) versus in 69 of 168 patients in the placebo plus chemotherapy group (41%; 34 to 49; rate difference 17%, 95% CI, 6 to 27; one-sided P5 .0044). The trial was not powered for long-term survival outcomes (event-free survival and OS). Serious, treatment-related adverse events occurred in 37 (23%) patients in atezolizumab plus chemotherapy group and in 26 (16%) patients in chemotherapy plus placebo group. Commonly reported (> 20% incidence) adverse events were similar between the two treatment groups and mostly driven by chemotherapy effects.

Clinical interpretation.

The choice of neoadjuvant regimen should be appropriate to the stage and subtype of disease. Outside of a clinical trial, regimens for neoadjuvant treatment of TNBC mirror the adjuvant regimens, and generally involve polychemotherapy with both an anthracycline and a taxane. The addition of platinum agents during the taxane component augments the pCR rate so may be considered for high clinical risk, for example, node-positive disease; however, it is not known whether the addition of platinum improves invasive DFS or OS. In

lower-risk patients or those with cardiac risk factors in whom the risks associated with an anthracycline may be more worrisome, a taxane-based regimen such as docetaxel plus cyclophosphamide or carboplatin given for six cycles may be substituted.[95] Immune checkpoint inhibitors added to chemotherapy in TNBC may augment pCR, although long-term outcomes and toxicity in patients receiving these drugs in the neoadjuvant setting are still undergoing evaluation.

Referenzen aus Leitlinien

6. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al: Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26:778-785, 2008
9. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al: Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 380:617-628, 2019
10. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al: Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 376:2147-2159, 2017
11. 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* 19:497-509, 2018
12. 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* 33:13-21, 2015
13. 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* 15:747-756, 2014
14. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al: Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 382:810-821, 2020
51. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al: Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 396:1090-1100, 2020
56. 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* 29:1497-1508, 2018
57. Guan X, Ma F, Fan Y, et al: Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Anticancer Drugs* 26:894-901, 2015
59. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, et al: The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 144:223-232, 2014
89. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 19:27-39, 2018
90. Sikov WM: Choice of Neoadjuvant Chemotherapy for HER2-Negative Breast Cancer. Waltham, MA, UpToDate, 2020
91. Anders C, Carey L: ER/PR negative, HER2-negative (triple negative) breast cancer, in Hayes DF, Burstein HJ (eds): Waltham, MA, UpToDate, 2020
92. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al: Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC plus/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: Outcomes from CALGB 40603 (Alliance). *Cancer Res* 76, 2016 (suppl; abstr S2-05)
93. Wein L, Luen SJ, Savas P, et al: Checkpoint blockade in the treatment of breast cancer: Current status and future directions. *Br J Cancer* 119:4-11, 2018
94. Nanda R, Liu MC, Yau C, et al: Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): Results from I-SPY 2. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 506)
95. Yu KD, Ye FG, He M, et al: Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 6:1390-1396, 2020

2022 Updated Recommendation

For patients with T1cN1-2 or T2-4N0 (stage II or III), early-stage TNBC, the Panel recommends use of pembrolizumab (200 mg once every 3 weeks or 400 mg once every 6 weeks) in combination with neoadjuvant chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab after surgery. Adjuvant pembrolizumab may be given either concurrent with or after completion of radiation therapy.

Given that irAEs associated with pembrolizumab therapy can be severe and permanent, careful screening for and management of common toxicities are required. The ASCO guideline for management of irAEs in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy offers detailed practice recommendations and should be consulted by clinicians who prescribe pembrolizumab for patients with early-stage TNBC, <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01440> (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate).

Qualifying Statements

Results from KEYNOTE-522 are based on continued pembrolizumab in the adjuvant setting. There is uncertainty concerning the optimal adjuvant treatment given independent benefits of capecitabine in TNBC and olaparib in patients with germline BRCA mutations without pembrolizumab. There are no data to support the use of pembrolizumab in combination with either capecitabine or olaparib.

Evidence Review

With a median follow-up of 39.1 months, the updated analysis showed a statistically significant improvement in EFS among patients who received pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab after surgery, compared with patients who received control therapy (3-year EFS 84.5% v 76.8%; hazard ratio 0.63, 95% CI, 0.48 to 0.82; $P < .001$). At 36 months, the estimated overall survival (OS) in the pembrolizumab-chemotherapy group was 89.7% (95% CI, 87.3 to 91.7); the estimated OS in the placebo-chemotherapy group was 86.9% (95% CI, 83.0 to 89.9). Eighty patients (10.2%) in the pembrolizumab-chemotherapy group died, and 55 patients (14.1%) in the placebo-chemotherapy group died (hazard ratio for death, 0.72; 95% CI, 0.51 to 1.02). Of note, OS data—presented solely for descriptive purposes—were immature for this planned interim analysis and follow-up is ongoing.² Across the neoadjuvant and adjuvant phases of the trial, treatment-related adverse events (TRAEs) that were grade 3 or higher occurred in 77.1% and 73.3% of the patients in the pembrolizumab-chemotherapy group and in the placebo-chemotherapy group, respectively. Most adverse events occurred in the neoadjuvant treatment phase versus the adjuvant phase. The most commonly occurring grade 3 or higher TRAEs in the pembrolizumab-chemotherapy and placebo-chemotherapy groups were neutropenia (34.5% v 33.4%), neutrophil count decrease (18.6% v 23.1%), and anemia (18.0% v 14.9%). Four deaths in the pembrolizumab-chemotherapy group and one death in the placebo-chemotherapy group were attributed to TRAEs. TRAEs that led to discontinuation of the trial regimen occurred in 27.7% of patients in the pembrolizumab-chemotherapy group and 14.1% of patients in the placebo-chemotherapy group. Grade 3 or higher immune-mediated adverse events (irAEs) occurred in 12.9% of patients in the pembrolizumab chemotherapy group and 1.0% of patients in the placebo-chemotherapy group. There was a higher incidence of any-grade endocrine disorders—hypo- or hyperthyroidism, adrenal insufficiency, thyroiditis, and hypophysitis—seen in the pembrolizumab-chemotherapy group (26.8%) than in the placebo-chemotherapy group (9.1%).

Denduluri N et al., 2021 [1].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Guideline Update.

sowie

Giordano S et al., 2022 [4].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Abemaciclib with Endocrine Therapy in the Treatment of High-Risk Early Breast Cancer: ASCO Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid Recommendation Update

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this work is to update key recommendations of the ASCO guideline adaptation of the Cancer Care Ontario guideline on the selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for early breast cancer and adjuvant targeted therapy for breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Für die in Vorgängerversionen der Leitlinie publizierten Empfehlungen konnten keine Empfehlungsstärken, Evidenzgrade oder Evidenz identifiziert werden. Sie sind jedoch in den ursprünglichen Versionen der Leitlinie publiziert.);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic review–based guideline
- Literature searches of selected databases, including The Cochrane Library and Medline (via PubMed) are performed.

LoE/GoR

- GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is

confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Sonstige methodische Hinweise

- Das ASCO Guidelines Methodology Manual ist hier zu finden:
<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/guideline-methodology>

Recommendations

TABLE 1. Complete List of Recommendations From 2018 ASCO Guideline Adaptation and From the ASCO 2020 Focused Guideline Update

New Recommendations From 2020 Focused Guideline Update	
Recommendation	Evidence Rating
Patients with HER2-positive breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery after standard preoperative chemotherapy and HER2-targeted therapy should be offered 14 cycles of adjuvant T-DM1, unless there is disease recurrence or unmanageable toxicity.	Type: evidence based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Clinicians may offer any of the available and approved formulations of trastuzumab, including trastuzumab, trastuzumab and hyaluronidase-oysk, and available biosimilars.	Type: evidence based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Recommendations Unchanged From 2018 Guideline Adaptation*	
In patients who can tolerate it, use of a regimen containing anthracycline-taxane is considered the optimal strategy for adjuvant chemotherapy, particularly for patients deemed to be at high risk.	
For patients with high-risk disease who will not receive a taxane, an optimal-dose anthracycline three-drug regimen (cumulative dose of doxorubicin ≥ 240 mg/m ² or epirubicin ≥ 600 mg/m ² , but no higher than 720 mg/m ²) that contains cyclophosphamide is recommended. The cumulative dose of doxorubicin in two-drug regimens should not exceed 240 mg/m ² .	
The addition of gemcitabine or capecitabine to an anthracycline-taxane regimen is not recommended for adjuvant chemotherapy.	
In patients age 65 years or older, capecitabine is not recommended as an adjuvant chemotherapy option in lieu of standard regimens, such as doxorubicin-cyclophosphamide or cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide).	
For patients in whom anthracycline-taxane is contraindicated, cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide) is an acceptable chemotherapy alternative to doxorubicin-cyclophosphamide. Of note, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx; Trial Assigning Individualized Options for Treatment) on the basis of convenience and tolerability, despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.	
These adjuvant chemotherapy regimens can be used for patients with early breast cancer:	
Fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 3 \rightarrow$ docetaxel $\times 3$ (superior to fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 6$)	
Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ docetaxel $\times 4$ (superior to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$)	
Docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$ (superior to fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$)	
Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ paclitaxel administered once per week	
Dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide $\rightarrow$ paclitaxel administered once every 2 weeks	
Dose-dense epirubicin 90 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² every 2 weeks four cycles $\rightarrow$ paclitaxel 175 mg/m ² every 2 weeks for four cycles	
Docetaxel-cyclophosphamide $\times 4$ is recommended as an alternative to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$ and offers improved disease-free survival and overall survival. Classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil with oral cyclophosphamide for six cycles is another option. As mentioned before, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx) on the basis of its convenience and tolerability, despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.	
Only patients with HER2-positive breast cancer (overexpressed on the basis of immunohistochemistry [3+] or amplified on the basis of in situ hybridization [ratio > 2.0 or average HER2 copy number ≥ 6.0]) should be offered adjuvant trastuzumab.	
Trastuzumab plus chemotherapy is recommended for all patients with HER2-positive, node-positive breast cancer and for patients with HER2-positive, node-negative breast cancer (> 1 cm)	
Trastuzumab therapy can be considered in small, node-negative tumors (≤ 1 cm).	
Trastuzumab can be administered with any acceptable adjuvant chemotherapy regimen.	

The administration of trastuzumab concurrently with the anthracycline component of a chemotherapy regimen is not recommended because of the potential for increased cardiotoxicity.
Trastuzumab should be preferentially administered concurrently (not sequentially) with a nonanthracycline chemotherapy regimen.
Less cardiotoxicity is seen with docetaxel-carboplatin-trastuzumab than with doxorubicin-cyclophosphamide → docetaxel-trastuzumab, and docetaxel-carboplatin-trastuzumab is recommended for patients at higher risk for cardiotoxicity.
No phase III evidence exists for the addition of trastuzumab to some chemotherapy regimens, such as docetaxel-cyclophosphamide. However, those regimens might be in use and are reasonable options, particularly for mitigating cardiotoxicity in certain patients.
Patients should be offered 1 year total of adjuvant trastuzumab, with regular assessments of cardiac function during that period.
Patients with early-stage, HER2-negative breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery after standard anthracycline and taxane-based preoperative therapy may be offered up to six to eight cycles of adjuvant capecitabine.
<i>Qualifying Statements.</i> If clinicians decide to use capecitabine, then the Expert Panel preferentially supports the use of adjuvant capecitabine in the hormone receptor–negative, HER2-negative patient subgroup. The capecitabine dose used in the CREATE-X study (1,250 mg/m ² twice daily) is associated with higher toxicity in patients age ≥ 65 years.
Clinicians may add 1 year of adjuvant pertuzumab to trastuzumab-based combination chemotherapy in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.
<i>Qualifying Statements.</i> The Expert Panel preferentially supports pertuzumab in the node-positive, HER2-positive population, in view of the clinically insignificant absolute benefit observed among node-negative patients. After a median follow up of 3.8 years, pertuzumab was found to offer a modest disease-free survival benefit; the first planned interim analysis did not show an overall survival benefit. There are no data to guide the duration of pertuzumab in patients who received neoadjuvant pertuzumab and achieved a pathologic complete response.
Clinicians may use extended adjuvant therapy with neratinib in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.
Neratinib causes substantial diarrhea, and diarrhea prophylaxis must be used.
<i>Qualifying Statements.</i> The Expert Panel preferentially favors the use of neratinib in hormone receptor–positive and node-positive patients. At 5.2-year follow up, no overall survival benefit has been observed. Patients who began neratinib within 1 year of trastuzumab completion seemed to derive the greatest benefit. There are no data on the added benefit of neratinib in patients who also received pertuzumab in the neoadjuvant or adjuvant setting.

Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 1; IV, intravenous; T-DM1, trastuzumab emtansine.

*Evidence and analysis for recommendations unchanged from 2018 are described in Eisen et al.⁵ and later by Denduluri et al.^{1,3} in ASCO's adaptation of the Cancer Care Ontario guideline in 2016 and in the 2018 focused update of that adaptation.

2021 Updated Recommendations

- On the basis of a secondary predefined analysis conducted by the FDA (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208716s006s007s008lbl.pdf), 2 years of abemaciclib (150 mg twice daily) plus ET (endocrine therapy) may be offered to patients with hormone receptor–positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer with a high risk of recurrence and a Ki-67 score of ≥ 20% as determined by an FDA-approved test (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- The Panel also recommends, on the basis of analyses reported by Harbeck et al, that abemaciclib for 2 years plus ET for ≥ 5 years may be offered to the broader ITT population of patients with resected, hormone receptor–positive, HER2-negative, node-positive, early breast cancer at high risk of recurrence, defined as having ≥ 4 positive ALNs or as having 1-3 positive ALNs and one or more of the following features: histologic grade 3 disease, tumor size ≥ 5 cm, or Ki-67 index ≥ 20% (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Qualifying Statements

- Although exploratory analyses suggested similar HRs in favor of abemaciclib regardless of Ki-67 status, there were relatively few Ki-67 low tumors in monarchE. When discussing treatment options with patients, the potential benefits (improved IDFS) should be weighed against the potential harms (treatment toxicity and financial cost).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 (Update: Januar 2024) [12].

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing early and locally advanced breast cancer. It aims to help healthcare professionals offer the right treatments to people, taking into account the person's individual preferences.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt– trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz– trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt– trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature searches were undertaken to identify all published clinical evidence relevant to the review questions. [...] All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library, with some additional database searching in AMED, PsycINFO and CINAHL for certain topic areas.

LoE

Tabelle 5: Levels of overall quality of outcome evidence in GRADE

Overall quality of outcome evidence in GRADE	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

- NICE reflects the strength of the recommendation in the wording. NICE uses 'offer' (or words such as 'measure', 'advise', or 'refer') to reflect a strong recommendation usually where there is clear evidence of benefit. [...] uses 'consider' to reflect a recommendation for which the evidence of benefit is less certain.

Sonstige methodische Hinweise

- This guideline updates and replaces NICE guideline CG80 (February 2009), and NICE technology appraisal guidance 107, 108, 109 and 112 (published 2006).

Recommendations

Adjuvant therapy planning

1.6.6 Consider adjuvant therapy after surgery for people with invasive breast cancer, and ensure that recommendations are recorded at the multidisciplinary team meeting. [2009]

1.6.7 Base recommendations about adjuvant therapy on multidisciplinary team assessment of the prognostic and predictive factors, and the possible risks and benefits of the treatment. Make decisions with the person after discussing these factors. [2009, amended 2018]

Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer

1.8.1 For people with breast cancer of sufficient risk that chemotherapy is indicated, offer a regimen that contains both a taxane and an anthracycline. Please refer to the summaries of product characteristics for individual taxanes and anthracyclines because there are differences in their licensed indications. [2018]

1.8.2 Discuss with people the benefits and risks of adding a taxane to anthracycline-containing regimens [...] and:

- the benefits of reduced cardiac toxicity and reduced nausea
- the risks of additional side effects, including neuropathy, neutropenia and hypersensitivity
- the different side effects and dosing frequencies of different docetaxel and paclitaxel regimens, and the additional clinic visits that may be needed
- that absolute benefit is proportional to absolute risk of recurrence.

Please refer to the summaries of product characteristics for individual taxanes and anthracyclines because there are differences in their licensed indications. [2018]

1.8.3 Weekly and fortnightly paclitaxel should be available locally because these regimens are tolerated better than 3-weekly docetaxel, particularly in people with comorbidities. [2018]

Background

There was good evidence of improved survival when taxanes are added to anthracycline-based chemotherapy in people with node-positive and node-negative breast cancer. In both groups, the benefits and risks of treatment should be discussed because of the potential side effects associated with taxanes. Three-weekly docetaxel was identified as a regimen with potentially more toxicity than weekly or fortnightly paclitaxel.

Adjuvant bisphosphonate therapy

1.9.1 Offer bisphosphonates (zoledronic acid or sodium clodronate) as adjuvant therapy to postmenopausal women with node-positive invasive breast cancer. [2018]

1.9.2 Consider bisphosphonates (zoledronic acid or sodium clodronate) as adjuvant therapy for postmenopausal women with node-negative invasive breast cancer and a high risk of recurrence. Risk can be estimated using a range of standardised tools and clinical expertise. [2018]

Background

There was good evidence that treatment with sodium clodronate and zoledronic acid improved disease-free and overall survival in postmenopausal women with node-positive invasive breast cancer.

There was little evidence of benefit for other bisphosphonates. The committee recommended considering zoledronic acid or sodium clodronate treatment for other high-risk populations (such as postmenopausal women with node-negative invasive breast cancer and a high risk of recurrence), based on the evidence that sodium clodronate has overall survival benefits in mixed populations.

Although there is evidence that intravenous (IV) bisphosphonates have a higher risk of osteonecrosis of the jaw, oral bisphosphonates have a higher risk of gastrointestinal problems.

There is also a risk of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the external auditory canal with bisphosphonates. Because each drug and regimen has different risks, the potential benefits and risks should be discussed with women to help them make an informed choice.

There was little evidence on survival, particularly for premenopausal women on ovarian suppression, those with node-positive or node-negative disease, and those with positive or negative oestrogen or progesterone statuses. There was not enough evidence to make a recommendation relating to the use of adjuvant bisphosphonates in premenopausal women. The committee agreed that further research is needed to determine the long-term survival benefits and the groups of people most likely to benefit from adjuvant bisphosphonates. So they made a research recommendation on groups of people who would benefit from the use of adjuvant bisphosphonates.

The committee did not look at the evidence relating to the use of bisphosphonates for bone health or for the use of baseline dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) scanning, so did not make any new recommendations.

Radiotherapy

1.10.1 Use a radiotherapy technique that minimises the dose to the lung and heart. [2018]

1.10.2 Use a deep inspiratory breath-hold radiotherapy technique for people with left-sided breast cancer to reduce the dose to the heart. [2018]

Background

There was good evidence that radiotherapy to the internal mammary nodes reduced locoregional recurrence and improved survival. However, the committee took into account the potential for lung and heart toxicity, so recommended using a radiotherapy technique that minimises this risk.

There was evidence that deep inspiratory breath-hold radiotherapy techniques reduce the mean radiotherapy heart dose for adults with left-sided invasive breast cancer receiving whole-breast radiotherapy. The committee did not identify any harms. There was also evidence that deep inspiration breath-hold radiotherapy techniques did not reduce the target coverage of whole-breast radiotherapy.

There was no evidence about the use of deep inspiration breath-hold radiotherapy techniques for people with right-sided breast cancer, so the committee did not make separate recommendations for this subgroup.

Radiotherapy after breast-conserving surgery

1.10.3 Offer whole-breast radiotherapy to women with invasive breast cancer who have had breast-conserving surgery with clear margins. [2018]

1.10.4 Consider partial breast radiotherapy (as an alternative to whole-breast radiotherapy) for women who have had breast-conserving surgery for invasive cancer (excluding lobular type) with clear margins and who:

- have a low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 50 and over with tumours that are 3 cm or less, NO, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
- have been advised to have adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]

1.10.5 When considering partial breast radiotherapy (see recommendation 1.10.4), discuss the benefits and risks, and explain that:

- local recurrence with partial breast radiotherapy at 5 years is equivalent to that with whole-breast radiotherapy
- the risk of local recurrence beyond 5 years is not yet known
- there is a potential reduction in late adverse effects. [2018]

1.10.6 When delivering partial breast radiotherapy, use external beam radiotherapy. [2018]

1.10.7 Consider omitting radiotherapy for women who:

- have had breast-conserving surgery for invasive breast cancer with clear margins and
- have a very low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 65 and over with tumours that are T1N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
- are willing to take adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]

1.10.8 When considering omitting radiotherapy for the population in recommendation 1.10.7, discuss the benefits and risks [...] and explain that:

- without radiotherapy, local recurrence occurs in about 50 women per 1,000 at 5 years, and with radiotherapy, occurs in about 10 women per 1,000 at 5 years
- overall survival at 10 years is the same with or without radiotherapy
- there is no increase in serious late effects if radiotherapy is given (for example, congestive cardiac failure, myocardial infarction or secondary cancer. [2018])

Background

There is evidence that whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery reduces the risk of recurrence and increases overall survival. It also decreases rates of depression and anxiety.

However, because the risk of breast cancer recurring at 5 years is very low and there are harms associated with radiotherapy, the benefits of radiotherapy for women with a very low risk of recurrence are less certain. For these women, the committee agreed that healthcare professionals should fully discuss the benefits and risks with women before a decision is made.

Good evidence showed that partial breast radiotherapy led to similar results to whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery in women with a low risk of local recurrence. In addition, it may have fewer treatment-related adverse effects. There was evidence for multicatheter interstitial brachytherapy but this was not recommended because it is not currently available in England.

Radiotherapy after mastectomy

1.10.10 Offer adjuvant postmastectomy radiotherapy to people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer or involved resection margins. [2018]

1.10.11 Consider adjuvant postmastectomy radiotherapy for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. [2018]

1.10.12 Do not offer radiotherapy following mastectomy to people with invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most people who have lymph node-negative breast cancer). Risk can be estimated using a range of standardised tools and clinical expertise. [2018]

Background

The committee agreed that adjuvant postmastectomy radiotherapy should be offered to people who have macroscopically node-positive invasive breast cancer or have involved resection margins. This is because the evidence showed a beneficial effect on survival and local recurrence. Although the evidence was limited and the committee acknowledged that radiotherapy is associated with lung and cardiac morbidity, they concluded that for this group of women, the benefits of radiotherapy outweigh the harms.

There was evidence of a beneficial effect of postmastectomy radiotherapy on local recurrence and overall survival for people with node-negative invasive breast cancer. However, the committee agreed that there was a risk of over-treatment if all people with node-negative invasive breast cancer received postmastectomy radiotherapy. Therefore, the committee recommended that adjuvant postmastectomy radiotherapy should be considered for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. There was no

evidence for this specific subgroup but they would be considered at increased risk of recurrence and mortality relative to smaller, node-negative invasive breast cancers because of the size of the tumour.

The committee agreed that radiotherapy after mastectomy should not be offered to women with early invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most women who are lymph node-negative) because the evidence showed limited benefit in survival and local recurrence.

Dose fractionation

1.10.13 Use external beam radiotherapy giving 40 Gy in 15 fractions as standard practice for women with invasive breast cancer after breast-conserving surgery or mastectomy. [2009]

Breast boost following breast-conserving surgery

1.10.14 Offer an external beam boost to the tumour bed for women with invasive breast cancer and a high risk of local recurrence, following whole-breast radiotherapy. Risk can be estimated using a range of standardised tools and clinical expertise. [2009, amended 2018]

1.10.15 Inform women of the risk of side effects associated with an external beam boost to the tumour bed following whole-breast radiotherapy. [2009, amended 2018]

Radiotherapy to nodal areas

1.10.16 Do not offer adjuvant radiotherapy to regional lymph nodes to people with invasive breast cancer who have been shown to have histologically lymph node-negative breast cancer. [2009, amended 2018]

1.10.17 Do not offer adjuvant radiotherapy to the axilla after axillary clearance for invasive breast cancer. [2009, amended 2018]

1.10.18 Offer adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa to people with invasive breast cancer and 4 or more involved axillary lymph nodes. [2009]

1.10.19 Offer adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa to people with invasive breast cancer and 1 to 3 positive lymph nodes if they have other poor prognostic factors (for example, T3 and/or histological grade 3 tumours) and good performance status. [2009]

1.10.20 Consider including the internal mammary chain within the nodal radiotherapy target for people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer. [2018]

Background

There was good evidence that radiotherapy to the internal mammary nodes reduced locoregional recurrence and improved survival. However, the committee took into account the potential for lung and heart toxicity, and agreed the importance of using a radiotherapy technique that minimises this risk.

Neoadjuvant chemotherapy regimens

1.11.4 For people with ER/PR/HER2-negative (triple-negative) invasive breast cancer, consider a neoadjuvant chemotherapy regimen that contains both a platinum and an anthracycline. [2018]

1.11.5 Discuss the benefits and risks of adding a platinum to an anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy regimen (see table 6), and in particular the risk of increased toxicity. [2018]

Table 6 Benefits and risks of adding a platinum to anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy for triple-negative invasive breast cancer

Category	Effect of adding a platinum to anthracycline-containing (with or without taxane) neoadjuvant chemotherapy
Effect on breast conservation rate	Adding a platinum improves response rates compared with anthracycline-based (with or without taxane) chemotherapy. This may mean that some women who would otherwise need a mastectomy can be offered breast-conserving surgery
Effect on pathological complete response rate (no residual cancer found at surgery)	Adding a platinum improves the chances of all signs of cancer disappearing in both the breast and lymph nodes in the axilla, compared with anthracycline-based (with or without taxane) neoadjuvant chemotherapy
Effect on survival	No increase in overall survival with platinum-based chemotherapy
Side effects: Platinum-based therapy is only suitable for fit patients with no significant comorbidities	Adding a platinum may mean that side effects are more severe. Anaemia, thrombocytopenia, neutropenia and febrile neutropenia are seen more frequently with platinum-based chemotherapy On average, if 1,000 women with triple-negative breast cancer receive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy, about 70 additional women would experience severe or life-threatening side effects compared with non-platinum neoadjuvant chemotherapy Bone marrow suppression and renal problems are likely in older people

Background

There was evidence that platinum-containing neoadjuvant chemotherapy regimens can improve pathological complete response rate and breast conservation rate in people with triple-negative invasive breast cancer. However, the committee took into account that platinum-containing regimens can cause anaemia, thrombocytopenia, neutropenia and febrile neutropenia, as well as bone marrow problems and renal problems in older people. The committee agreed that healthcare professionals should have a full discussion with people about the benefits and risks of these regimens.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2024)
am 13.03.2024**

#	Suchfrage
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 13.03.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
4	(#3) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR

#	Suchfrage
	apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2019/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 13.03.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (((((((tumor[ti] OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesion*[ti]) OR malignan*[ti])
4	#1 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2019/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 13.03.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, et al.** Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(6):685-693.
2. **Elmakaty I, Abdo R, Elsabagh A, Elsayed A, Malki MI.** Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in triple negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Cell Int* 2023;23(1):90.
3. **Feng W, He Y, Xu J, Zhang H, Si Y, Xu J, et al.** A meta-analysis of the effect and safety of platinum-based neoadjuvant chemotherapy in treatment of resectable triple-negative breast cancer. *Anticancer Drugs* 2022;33(1):e52-e60.
4. **Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR.** Abemaciclib with endocrine therapy in the treatment of high-risk early breast cancer: ASCO optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40(3):307-309.
5. **He Q, Peng Y, Sun J, Liu J.** Platinum-based chemotherapy and immunotherapy in early triple-negative breast cancer: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *Front Oncol* 2021;11:693542.
6. **Huo X, Li J, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, et al.** The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2021;21(1):78.
7. **Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al.** Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(13):1485-1505.
8. **Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL.** Use of immune checkpoint inhibitor Pembrolizumab in the treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40(15):1696-1698.
9. **Li Y, Zhou Y, Mao F, Lin Y, Zhang X, Shen S, et al.** Adjuvant addition of capecitabine to early-stage triple-negative breast cancer patients receiving standard chemotherapy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2020;179(3):533-542.
10. **Lin YY, Gao HF, Yang X, Zhu T, Zheng XX, Ji F, et al.** Neoadjuvant therapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Breast* 2022;66:126-135.
11. **Mason SRE, Willson ML, Egger SJ, Beith J, Dear RF, Goodwin A.** Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2023(9):Cd014805. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014805.pub2>.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. Last updated 16.01.2024. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 14.03.2024]. (NICE guideline; Band 101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>.
13. **Zhang Z, Ma K, Li J, Guan Y, Yang C, Yan A, et al.** The clinical value of chemotherapy combined with Capecitabine in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:771839.

14. **Zhou W, Cao Y, Gou P, Zeng X, Hu X, Lin Z, et al.** Additional adjuvant capecitabine in early breast cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Future Oncol* 2021;17(35):4993-5002.
-

- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO