



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 5. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	26
4.	Verfahrensablauf.....	26
5.	Beschluss	28
6.	Anhang	45
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	45
B.	Bewertungsverfahren	55
1.	Bewertungsgrundlagen	55
2.	Bewertungsentscheidung.....	55
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
2.2	Nutzenbewertung	55
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	56
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	57
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	61
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	62

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	62
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	64
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	64
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS).....	91
5.3	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	106
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.	120
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	165
5.6	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	195
5.7	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	205
5.8	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	211
5.9	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	220
5.10	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	229
D.	Anlagen.....	238
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	238
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	254

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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 Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. Februar 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 19. Oktober 2021 hat Keytruda die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. November 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2022 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.05.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Vincristin, Vinorelbin, Bevacizumab und Atezolizumab.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie (Strahlentherapie) kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in vorliegender Therapiesituation in Betracht.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegt folgender Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Atezolizumab; Beschluss vom 2. April 2020
- Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegen folgende Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:
- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:
Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
 - Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 ausgeschlossene Methoden:
Protonentherapie beim Mammakarzinom
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.
- Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der

Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Da das Anwendungsgebiet sich auf den dreifach-negativen Rezeptorstatus bezieht, werden keine endokrinen Therapien sowie Therapien, die ausschließlich bei HER2-positivem Brustkrebs angezeigt sind, berücksichtigt.

Die Evidenz für Therapieoptionen im Anwendungsgebiet bezieht sich nur zum Teil explizit auf die Patientenpopulation mit nachgewiesenem dreifach-negativen Brustkrebs. Auch in den Therapieempfehlungen der Leitlinien wird das Merkmal „dreifach-negativer Brustkrebs“ überwiegend nicht explizit adressiert; eine entsprechende Differenzierung ergibt sich jedoch aufgrund distinkter Empfehlungen für Patientinnen mit HER2-positivem bzw. Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs.

Auf Basis einhelliger Leitlinienempfehlungen stellt die zytotoxische Chemotherapie den Therapiestandard für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal fortgeschrittenem dreifach Rezeptor-negativem Brustkrebs dar, dabei soll die Chemotherapie ein Anthrazyklin oder ein Taxan enthalten. Dabei stellt sowohl die Monochemotherapie mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan als auch die Kombinationstherapie eine etablierte Behandlungsoption dar.

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kommen demnach als Monotherapien Doxorubicin, Doxorubicin liposomal, Epirubicin und Docetaxel, sowie Paclitaxel in Betracht.

Die Kombinationstherapie besteht vorwiegend aus der Kombination verschiedener Chemotherapien, darunter ein Anthrazyklin oder ein Taxan oder beide in Kombination. In Frage kommende Kombinationschemotherapien gemäß Evidenz und Zulassung sind Paclitaxel in Kombination mit einem Anthrazyklin (Epirubicin + Paclitaxel) sowie in Kombination mit Gemcitabin, Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin sowie in Kombination mit Capecitabin, Doxorubicin (auch liposomal) + Cyclophosphamid, Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel sowie Epirubicin + Paclitaxel.

Die vorstehend genannten Mono- und Kombinationschemotherapien sind für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet.

Die Kombinationschemotherapie weist stärkere Effekte auf, ist aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Sie kann z.B. bei raschem Tumorwachstum oder starken Beschwerden angezeigt sein. Zusätzlich kommt auch die Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab in Betracht. Dabei stellt Bevacizumab aufgrund der Evidenzlage eine mögliche, aber keine regelhafte Therapieoption dar.

Auf Basis der Evidenz können Anthrazykline und Taxane auch angewendet werden, wenn Anthrazykline und/oder Taxane bereits in der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie eingesetzt wurden und ein entsprechend später Rezidiv auftritt. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde deshalb davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die bereits eine adjuvante oder neoadjuvante Taxan- und/oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben und ein entsprechend später Rezidiv auftritt, für eine erneute Behandlung des metastasierten Brustkrebses mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen grundsätzlich geeignet sein können.

Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung auch Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Verfügung. Mit dem Beschluss vom 2. April 2020 wurde durch den G-BA für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

a) Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie außer nab-Paclitaxel oder Paclitaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der laufenden, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie KEYNOTE 355 vor.

In der Studie KEYNOTE 355 wurde Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie verglichen. Die Chemotherapie war dabei jeweils eine Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Verwendung von Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin.

In die Studie KEYNOTE 355 wurden insgesamt 847 erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC eingeschlossen, die zuvor noch keine Chemotherapie für dieses Krankheitsstadium erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie (N = 566) oder Placebo + Chemotherapie (N = 281) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Chemotherapie (Taxane vs. Gemcitabin/Carboplatin), Tumor PD-L1-Status (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1) und Vortherapie mit derselben Chemotherapie-Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein).

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 355 vor. Diese Teilpopulation umfasst, entsprechend der Zulassung, Patientinnen, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS ≥ 10 aufweisen.

Bedingt durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zusätzlich nur die Wirkstoffe Paclitaxel und nab-Paclitaxel als Chemotherapie im Kontroll- als auch im Interventionsarm betrachtet. Für den Interventionsarm liegen daher keine Daten für die

Kombination von Pembrolizumab mit weiteren zugelassenen Chemotherapie-Kombinationspartnern vor.

Die relevante Teilpopulation umfasste 96 Patientinnen im Interventionsarm und 47 Patientinnen im Vergleichsarm. Die Charakteristika der relevanten Teilpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen waren im Mittel etwa 55 Jahre alt und ca. 63% der Patientinnen hatten einen ECOG-PS von 0.

Im Interventionsarm wurde Pembrolizumab (200 mg) bzw. im Vergleichsarm Placebo in 21-Tages-Zyklen angewendet. Die Behandlung mit Pembrolizumab war auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) begrenzt, was von den Vorgaben der Fachinformation abweicht, die eine Therapie bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität vorsehen. Die Chemotherapie erfolgte in 28-Tages-Zyklen sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm an den Tagen 1, 8 und 15. Paclitaxel wurde in der Dosierung 90 mg/m² KOF bzw. nab-Paclitaxel in der Dosierung 100 mg/m² KOF appliziert.

In der relevanten Teilpopulation erhielten im Interventionsarm 49 % der Patientinnen eine vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie, im Kontrollarm 45 %. Die Art der vorherigen (neo)adjuvante Chemotherapie war zwischen den Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar (taxanhaltig 40% vs. 32%; platinhaltig 7% vs. 9%; anthrazyklinhaltig 46% vs. 40%).

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

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 355 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Zudem werden Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Studie wird in 251 Studienzentren in Australien, Asien, Europa, Neuseeland, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der präspezifizierten finalen Analyse der Studie KEYNOTE 355 (Datenschnitt vom 15. Juni 2021) herangezogen.

Limitation der Studie KEYNOTE 355

Die vorliegende Zulassung basiert auf der 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 355 eingesetzten Chemotherapeutika Paclitaxel, nab-Paclitaxel sowie Gemcitabin/Carboplatin ein.²

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die pivotale Studie KEYNOTE 355 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel, Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin untersucht wird.

Dabei wird eine Teilpopulation betrachtet, da in der Studie auch die Gabe von über die zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehenden Therapien möglich war. Bedingt durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden somit nur die Wirkstoffe nab-Paclitaxel und Paclitaxel als Chemotherapie im Kontroll- als auch im Interventionsarm

²Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - EMEA/H/C/003820/II/0099; https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf

betrachtet. Für den Interventionsarm liegen daher keine Daten für die Kombination von Pembrolizumab mit weiteren zugelassenen Chemotherapie-Kombinationspartnern vor.

Hinsichtlich der Möglichkeit der Kombination mit einer Chemotherapie, die nicht präzisiert wird, führt die EMA im EPAR aus: “ [...] Although not all drugs have been combined with pembrolizumab, and there are not necessarily safety data available for each combination, it is not expected that the benefit/risk balance will differ with other combinations, therefore, in line with EMA guidelines, the use of “chemotherapy” in SmPC 4.1 can be considered acceptable.[...]” Die Möglichkeit einer Extrapolation auf die Kombination von Pembrolizumab mit anderen zur Behandlung des TNBC eingesetzten Chemotherapien begründet die EMA mit klinischen Studien, die eine entsprechende Wirksamkeit gezeigt haben (KEYNOTE-522³ und ENHANCE-1⁴). Zusätzlich führt die EMA aus, dass hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Abschätzung keine Unterschiede zwischen den verschiedenen eingesetzten Chemotherapeutika in Kombination mit Pembrolizumab zu erwarten sind. Folgende mögliche Chemotherapien werden basierend auf aktuellen Leitlinien (ESMO ABC 5th⁵) von der EMA aufgeführt: Anthrazykline, Taxane, Antimetabolite (Capecitabin, Gemcitabin), Eribulin, Platin sowie Kombinationschemotherapien für Patientinnen und Patienten, die einen schnellen klinischen Progress, lebensbedrohlichen viszeralen Metastasen oder eine Indikation zur schnellen Symptom- und/oder Krankheitskontrolle aufweisen.

Im Stellungnahmeverfahren weisen klinische Experten daraufhin, dass die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab mit Anthrazyklinen im der Versorgung keinen Stellenwert hat. Sie verweisen dazu auf fehlende Studiendaten. Hinsichtlich der Kombination aus Pembrolizumab mit Gemcitabin/Carboplatin wird ausgeführt, dass diese Therapieoption im klinischen Versorgungskontext relevant ist.

Somit wurden vom pharmazeutischen Unternehmer allein für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel für die Nutzenbewertung Daten vorgelegt, jedoch nicht in Kombination mit einer anderen Chemotherapie. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen weitere Chemotherapie-Wirkstoffe zur Verfügung, die laut vorliegender Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet werden können und denen nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse ein relevanter Stellenwert beigemessen wird. 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-Kombinationspartner können pharmakologisch sehr unterschiedliche Chemotherapien und zudem auch Variationen im Behandlungsregime in Bezug auf eine bestimmte 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-Kombinationspartner in Phase 3-Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht (Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Gemcitabin/Carboplatin).

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 Effekte auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner übertragbar seien.

³Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer; Peter Schmid et al.; N Engl J Med 2020; 382:810-821

⁴Eribulin Plus Pembrolizumab in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ENHANCE 1): A Phase Ib/II Study; Tolaney et al.; Clin Cancer Res (2021) 27 (11): 3061–3068.

⁵Cardoso et al., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649.

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 nab-Paclitaxel oder Paclitaxel, und zum anderen für Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 dargestellt.

Diese Studien wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt und werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung wie folgt analog beurteilt.⁶

Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m² Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m² KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m² KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m² KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.

Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel geeignet sein können.

In der vorgelegten Studie KEYNOTE 355 wurde sowohl nab-Paclitaxel als auch Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind. Die

Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich

⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.

auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.

Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m² KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt.

Für Paclitaxel finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie in der Fachinformation. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten.

Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die wöchentliche Gabe akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.

Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Paclitaxel. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.

Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der

Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie KEYNOTE 355 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in der Studie KEYNOTE 355 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Auswertung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).

Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.

Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.

Beim Gesundheitszustand, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte in der visuellen Analog Skala des EQ-5D (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch ein Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.

In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Auch für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor.

In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie KEYNOTE 355 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die spezifischen UE Diarrhoe (PT, UEs), Dysgeusie (PT, UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, liegen Daten zur

relevanten Teilpopulation aus der Studie KEYNOTE 355 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. In der Gesamtbetrachtung wird hinsichtlich der Morbidität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.

In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor. In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.

Insgesamt liegen ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben, keine relevanten Unterschiede in der Morbidität und Lebensqualität, keine relevanten Unterschiede in den Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen und im Detail Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bezüglich der Nebenwirkungen wird insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.

In der Gesamtbewertung wird im vorliegenden Fall in Abwägung der beschriebenen Unsicherheiten und der Größe des Effektes beim Gesamtüberleben eine Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens vorgenommen. Für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel bei Erwachsenen mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, wird ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 355 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet, da in beiden Behandlungsarmen ein stark sinkender und zwischen den Behandlungsarmen ein stark differenzieller Rücklauf der jeweiligen Fragebögen vorlag.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von den Komparatoren nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-

Paclitaxel und Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die 3-wöchentliche Gabe gefolgt von 1-wöchiger Therapiepause akzeptabel sein.

Eine weitere Unsicherheit besteht hinsichtlich der Frage, inwiefern bzw. für welchen Anteil der in die Studie KEYNOTE 355 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Versorgungsrealität auch eine Anthrazyklin-haltige Kombinationstherapie in Betracht kommen könnte.

Demzufolge wird in der Gesamtbetrachtung die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

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 Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.“

Der Bewertung liegt die Studie KEYNOTE 355 zugrunde, in der Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin im Vergleich zu Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin untersucht worden ist. Die Bewertung basiert auf Auswertungen zu einer Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit PL1-exprimierenden Tumor (CPS ≥ 10) entsprechend der Zulassung und der Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) vor Randomisierung.

Da der Bewertung allein Daten für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vorliegen, jedoch nicht in Kombination mit einer anderen Chemotherapie, werden diesbezüglich getrennte Aussagen zum Zusatznutzen vorgenommen:

a) Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Bewertung des Zusatznutzens für a)

Für die Bewertung liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich insgesamt keine relevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Im Ergebnis stellt der G-BA einen beträchtlicher Zusatznutzen fest.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Anhaltspunkt eingestuft.

Bewertung des Zusatznutzens für 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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Jedoch ergeben sich folgende Unsicherheiten, die insgesamt zu einer Unterschätzung führen:

Im Vergleich zu den vom Robert-Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland prognostizierten Inzidenzen geht der pharmazeutische Unternehmer von niedrigeren Inzidenzraten für das Mammakarzinom bei Frauen aus.

Hinsichtlich der Stadienverteilung ergeben sich Unsicherheiten für die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom mit unbekanntem Stadium bzw. in Stadium IV bei Erstdiagnose. Zusätzlich werden Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom im Stadium IIIC bei Erstdiagnose eingeschlossen, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation umfasst sind.

Unterschätzungen ergeben sich zusätzlich durch die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die vor dem Jahr 2020 erstdiagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in das Stadium IV progredieren sowie von Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2020 oder früher erstdiagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr erstmalig ein nicht resezierbares Lokalrezidiv aufweisen oder vom Stadium IIIC in das Stadium IV progredieren.

Unsicherheiten bestehen ebenfalls in Bezug auf den Anteilswert für TNBC.

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: 17. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie 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: 15. April 2022).

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.

Für die Therapieregime Doxorubicin + Cyclophosphamid, Doxorubicin + Docetaxel, Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel und Epirubicin + Paclitaxel wurden die Behandlungsmodi der deutschen S3-Leitlinie (Version 4.4) zugrunde gelegt.⁷

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m² für Doxorubicin bzw. 900 – 1.000 mg/m² für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 - 80 mg/m² und 60 - 75 mg/m²; Epirubicin: 75 - 90 mg/m² und 60 - 90 mg/m²). Für die Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 - 80 mg/m² und Epirubicin: 60 - 90 mg/m².

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg).⁸ Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)

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.²

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

⁷ Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2021. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
⁸ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017), www.gbe-bund.de

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
in Kombination mit				
nab-Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	3,0	39,0
oder				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	3,0	39,0
oder				
einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel	nicht bestimmbar			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie				
Docetaxel				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Docetaxel + Capecitabin				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x täglich an Tag 1 - 14 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Doxorubicin				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	5 - 11 ⁹	1	5 - 11
Doxorubicin + Docetaxel				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	9 - 11 ⁴	1	9 - 11
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin + Cyclophosphamid				

⁹ Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450 – 550 mg/m².

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	7 - 9 ⁴	1	7 - 9
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin + Paclitaxel				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	9 - 11 ⁴	1	9 - 11
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Doxorubicin pegyliert, liposomal				
Doxorubicin pegyliert, liposomal	1 x alle 28 Tage	13	1	13
liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid				
liposomales Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Epirubicin				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	10 - 16 ¹⁰	1	10 - 16
Epirubicin + Cyclophosphamid				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	13 - 15 ⁵	1	13 - 15
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Epirubicin + Docetaxel				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	12 - 13 ⁵	1	12 - 13
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Epirubicin + Paclitaxel				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	15 - 16 ⁵	1	15 - 16
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Paclitaxel				
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Gemcitabin + Paclitaxel				
Gemcitabin	an Tag 1 und 8 eines 21-Tage- Zyklus	17,4	2	34,8
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

¹⁰ Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900 – 1.000 mg/m².

Verbrauch:

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					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
in Kombination mit					
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 176 mg	176 mg	2 x 100 mg	39	78 x 100 mg
oder					
Paclitaxel	90 mg/m ² = 158,4 mg	158,4 mg	1 x 100 mg + 2 x 30 mg	39	39 x 100 mg + 78 x 30 mg
oder					
einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel	nicht bestimmbar				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie					
Docetaxel					
Docetaxel	100 mg/m ² = 176 mg	176 mg	1 x 140 mg + 2 x 20 mg	17,4	17,4 x 140 mg + 34,8 x 20 mg
Docetaxel + Capecitabin					
Docetaxel	75 mg/m ² = 132 mg	132 mg	1 x 140 mg	17,4	17,4 x 140 mg
Capecitabin	1.250 mg/m ² = 2200 mg	2 x 2200 = 4400 mg	8 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1948,8 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Doxorubicin					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Doxorubicin	80 mg/m ² = 140,8 mg	140,8 mg	1 x 150 mg	5 -	5 x 150 mg
	-	-	-	-	-
	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	11	11 x 100 mg
Doxorubicin + Docetaxel					
Doxorubicin	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	9 - 11	9 x 100 mg - 11 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 132 mg	132 mg	1 x 140 mg	17,4	17,4 x 140 mg
Doxorubicin + Cyclophosphamid					
Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	7 - 9	7 x 100 mg + 7 x 10 mg - 9 x 100 mg + 9 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1056 mg	1056 mg	1 x 1.000 mg + 1 x 200 mg	17,4	17,4 x 1.000 mg + 17,4 x 200 mg
Doxorubicin + Paclitaxel					
Doxorubicin	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	9 - 11	9 x 100 mg - 11 x 100 mg
Paclitaxel	220 mg/m ² = 387,2 mg	387,2 mg	1 x 300 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 100 mg
Doxorubicin pegyliert, liposomal					
Doxorubicin pegyliert, liposomal	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	2 x 20 mg + 1 x 50 mg	13	26 x 20 mg + 13 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid					
liposomales Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg - 75 mg/m ² = 132 mg	105,6 mg - 132 mg	3 x 50 mg	17,4	52,2 x 50 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1056 mg	1056 mg	1 x 1.000 mg + 1 x 200 mg	17,4	17,4 x 1.000 mg + 17,4 x 200 mg
Epirubicin					
Epirubicin	90 mg/m ² = 158,4 mg - 60 mg/m ² = 105,6 mg	158,4 mg - 105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg - 1 x 100 mg + 1 x 10 mg	10 - 16	10 x 100 mg + 10 x 50 mg + 10 x 10 mg - 16 x 100 mg + 16 x 10 mg
Epirubicin + Cyclophosphamid					
Epirubicin	75 mg/m ² = 132 mg - 60 mg/m ² = 105,6 mg	132 mg - 105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg - 1 x 100 mg + 1 x 10 mg	13 - 15	13 x 100 mg + 13 x 50 mg - 15 x 100 mg + 15 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1056 mg	1056 mg	1 x 1.000 mg + 1 x 200 mg	17,4	17,4 x 1.000 mg + 17,4 x 200 mg
Epirubicin + Docetaxel					
Epirubicin	75 mg/m ² = 132 mg	132 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	12 - 13	12 x 100 mg + 12 x 50 mg - 13 x 100 mg + 13 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Docetaxel	75 mg/m ² = 132 mg	132 mg	1 x 140 mg	17,4	17,4 x 140 mg
Epirubicin + Paclitaxel					
Epirubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	15 - 16	15 x 100 mg + 15 x 10 mg - 16 x 100 mg + 16 x 10 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
Paclitaxel					
Paclitaxel	175 mg/m ² = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
Gemcitabin + Paclitaxel					
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2200 mg	2200 mg	1 x 2200 mg	34,8	34,8 x 2200 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apothekena- bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschri- ebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekeneinzelabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,33 €	1,77 €	52,91 €	374,65 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	115,75 €	1,77 €	4,96 €	109,02 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	304,03 €	1,77 €	13,89 €	288,37 €
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 150 mg ¹¹	120 FTA	54,11 €	1,77 €	3,39 €	48,95 €
Capecitabin 500 mg ¹¹	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,12 €	138,93 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	61,21 €	1,77 €	2,77 €	56,67 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	123,94 €	1,77 €	6,24 €	115,93 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	112,43 €	1,77 €	4,80 €	105,86 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	719,30 €	1,77 €	33,60 €	683,93 €
Doxorubicin 10 mg ¹¹	1 IFK	40,28 €	1,77 €	2,29 €	36,22 €
Doxorubicin 100 mg ¹¹	1 IFK	285,75 €	1,77 €	0,00 €	283,98 €
Doxorubicin 150 mg ¹¹	1 ILO	418,32 €	1,77 €	0,00 €	416,55 €
Doxorubicin liposomal 50 mg	1 TRS	1 251,19 €	1,77 €	68,65 €	1 180,77 €
Doxorubicin PEG-liposomal 20 mg	1 IFK	776,63 €	1,77 €	42,37 €	732,49 €
Doxorubicin PEG-liposomal 50 mg	1 IFK	1 912,60 €	1,77 €	105,94 €	1 804,89 €
Epirubicin hydrochlorid 10 mg	1 IFK	39,47 €	1,77 €	1,34 €	36,36 €
Epirubicin hydrochlorid 50 mg	1 IFK	155,41 €	1,77 €	6,84 €	146,80 €
Epirubicin hydrochlorid 100 mg	1 IFK	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Gemcitabin 2200 mg	1 INF	495,80 €	1,77 €	22,99 €	471,04 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	304,03 €	1,77 €	13,89 €	288,37 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	891,24 €	1,77 €	41,76 €	847,71 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Steuer: 15. April 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

¹¹ Festbetrag

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage /Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	17,4	81,49€
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,86 €	1,77 €	1,90 €	15,19 €	17,4	105,72 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	21,79 €	1,77 €	0,00 €	19,19 €	17,4	69,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg	50 TAB	118,85 €	1,77 €	0,00 €	117,08 €	17,4	81,49€
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,86 €	1,77 €	1,90 €	15,19 €	17,4	105,72 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	21,79 €	1,77 €	0,00 €	19,19 €	17,4	69,67 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten; AMP = Ampullen							

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 Abs. 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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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.

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 10. Dezember 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 12. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. November 2021 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 11. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 28. März 2022 statt.

Mit Schreiben vom 29. März 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. April 2022 übermittelt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. April 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	20. Oktober 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	23. März 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. April 2022 20. April 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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 (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Kombination mit Chemotherapie)

Vom 5. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 5. Mai 2022 zu dem Anwendungsgebiet „...in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 5. Mai 2022

In Kraft getreten am: 5. Mai 2022

BAnz AT 31.05.2022 B6

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Oktober 2021):

Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Mai 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel gegenüber nab-Paclitaxel oder Paclitaxel:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben

a) Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

KEYNOTE 355:

- RCT, doppelblind, Phase III, Datenschnitt vom 15.06.2021
- Pembrolizumab + Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) vs. Placebo + Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin)

Teilpopulation mit PD-L1-exprimierender Tumor (CPS ≥ 10) und Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-145) und dem Addendum (A22-36), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	96	29,7 [22,8; 38,3] 61 (63,5)	47	16,1 [10,5; 20,8] 39 (83,0)	0,56 [0,37; 0,84] 0,005 AD = +13,6 Monate

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
	96	9,9 [7,6; 19,7] 54 (56,3)	47	5,4 [3,5; 7,4] 37 (78,7)	0,48 [0,31; 0,75] 0,001 AD = + 4,5 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur ersten Verschlechterung^d					
Erschöpfung	94	1,4 [1,0; 2,6] 75 (79,8)	45	2,1 [1,4; 4,9] 31 (68,9)	1,14 [0,75; 1,73] 0,552
Übelkeit und Erbrechen	94	3,5 [1,5; 7,6] 56 (59,6)	45	5,3 [1,4; 11,8] 22 (48,9)	1,12 [0,68; 1,84] 0,658
Schmerzen	94	3,9 [3,0; 7,6] 57 (60,6)	45	3,5 [1,4; 3,9] 32 (71,1)	0,72 [0,46; 1,11] 0,136
Dyspnoe	94	7,4 [5,5; 18,7] 44 (46,8)	45	17,7 [9,0; n. b.] 12 (26,7)	1,57 [0,83; 2,98]

Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
					0,169
Schlaflosigkeit	94	8,3 [3,7; 22,1] 44 (46,8)	45	18,4 [5,6; n. b.] 14 (31,1)	1,49 [0,81; 2,72] 0,199
Appetitverlust	94	5,2 [3,5; 9,7] 56 (59,6)	45	3,9 [3,0; 11,8] 24 (53,3)	1,02 [0,63; 1,65] 0,935
Verstopfung	94	8,0 [4,9; 11,9] 48 (51,1)	45	7,7 [4,9; n. b.] 16 (35,6)	1,33 [0,75; 2,36] 0,325
Diarrhö	94	4,0 [3,5; 8,3] 55 (58,5)	45	18,4 [5,6; n. b.] 14 (31,1)	1,98 [1,10; 3,58] 0,023 AD = - 14,4 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23), Zeit bis zur ersten Verschlechterung^d					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	94	1,4 [0,8; 1,4] 75 (79,8)	45	1,4 [0,8; 2,1] 34 (75,6)	1,07 [0,71; 1,61] 0,753
Symptome im Brustbereich	94	n. e. [12,6; n. b.] 26 (27,7)	45	7,7 [3,5; n. b.] 18 (40,0)	0,49 [0,27; 0,91] 0,023
Symptome im Armbereich	94	7,6 [5,5; 12,0] 50 (53,2)	45	3,9 [1,5; 7,7] 26 (57,8)	0,83 [0,51; 1,33] 0,432
Belastung durch Haarausfall	94	0,8 [0,8; 1,4] 70 (74,5)	45	0,8 [0,7; 2,1] 34 (75,6)	1,05 [0,69; 1,58] 0,826

Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^e					
≥ 7 Punkte	94	3,0 [1,4; 3,5] 66 (70,2)	45	2,1 [0,9; 5,6] 27 (60,0)	1,13 [0,71; 1,78] 0,604
≥ 10 Punkte	94	3,5 [1,9; 5,6] 61 (64,9)	45	2,1 [1,4; 5,6] 27 (60,0)	0,99 [0,62; 1,56] 0,952

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung^f					
globaler Gesundheitsstatus	94	5,8 [3,6; 9,9] 55 (58,5)	45	5,6 [3,5; 14,5] 22 (48,9)	0,99 [0,60; 1,63] 0,969
körperliche Funktion	94	6,4 [3,8; 7,7] 63 (67,0)	45	5,6 [3,4; 14,5] 23 (51,1)	1,12 [0,69; 1,82] 0,651
Rollenfunktion	94	3,4 [1,4; 5,6] 62 (66,0)	45	4,9 [1,4; 9,7] 26 (57,8)	1,21 [0,76; 1,92] 0,418
emotionale Funktion	94	9,7 [5,8; 12,0] 47 (50,0)	45	9,7 [4,5; n. b.] 19 (42,2)	1,20 [0,70; 2,06] 0,505

Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
kognitive Funktion	94	3,5 [2,6; 5,5] 66 (70,2)	45	3,9 [1,4; 7,6] 27 (60,0)	1,11 [0,71; 1,74] 0,646
soziale Funktion	94	3,5 [1,6; 3,8] 65 (69,1)	45	3,5 [1,4; 11,8] 27 (60,0)	1,03 [0,65; 1,61] 0,906
EORTC QLQ-BR23, Zeit bis zur ersten Verschlechterung^f					
Körperbild	94	5,6 [3,5; 8,9] 50 (53,2)	45	3,5 [1,4; 5,6] 27 (60,0)	0,71 [0,44; 1,14] 0,160
sexuelle Aktivität	94	n. e. [5,6; n. b.] 34 (36,2)	45	22,7 [3,6; n. b.] 17 (37,8)	0,80 [0,44; 1,44] 0,460
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten vorhanden				
Zukunfts-perspektive	94	11,3 [6,3; n. b.] 38 (40,4)	45	25,3 [4,9; n. b.] 17 (37,8)	1,07 [0,60; 1,91] 0,815

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab- Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)^g					
	95	0,3 [0,1; 0,3] 93 (97,9)	47	0,3 [0,1; 0,4] 45 (95,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^g					
	95	29,5 [20,5; n. b.] 28 (29,5)	47	n. e. [19,3; n. b.] 7 (14,9)	1,86 [0,81; 4,26] 0,144
Schwere unerwünschte Ereignisse^{g, h}					
	95	5,7 [4,2; 10,3] 61 (64,2)	47	6,5 [2,8; n. b.] 23 (48,9)	1,20 [0,74; 1,94] 0,459
Abbruch wegen UEs^{i, j}					
	95	n.e. [23,5; n.b.] 24 (25,3)	47	n.e. [19,9; n.b.] 4 (8,5)	2,43 [0,84; 7,02] 0,101
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunver- mittelte SUEs ^g	95	n. e. 4 (4,2)	47	n. e. 0 (0,0)	n. b. 0,165
immunver- mittelte schwere UEs ^{g, h}	95	n. e. 8 (8,4)	47	n. e. 0 (0)	n. b. 0,067
Diarrhoe (PT, UEs)	95	13,3 [7,6; n. b.] 41 (43,2)	47	21,2 [17,3; n. b.] 7 (14,9)	2,81 [1,26; 6,28] 0,012 AD = -7,9 Monate
Dysgeusie (PT, UEs)	95	n. e. 12 (12,6)	47	n. e. 0 (0,0)	n. b. 0,017
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts (SOC, SUEs)	95	n. e. 8 (8,4)	47	n. e. 0 (0,0)	n. b. 0,044

- a. ausgewertete Teilpopulation
- b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c. Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
- d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–100).
- e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.
- f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0–100).
- g. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
- h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
- i. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
- j. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-BR23 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; 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; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Erwachsene mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben

ca. 260 –270 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: 17. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie 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 rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben

a) Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel	
1) Pembrolizumab + nab-Paclitaxel	
Pembrolizumab	99 714,53 €
nab-Paclitaxel	29 222,70 €
Gesamt	128 937,23 €
2) Pembrolizumab + Paclitaxel	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Paclitaxel	19 749,99 €
Gesamt	119 464,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	256,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie	2 082,75 € - 62 071,00 € ²

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Paclitaxel	256,88 €

² Die Kostenspanne ergibt sich aus der kostengünstigen Therapie Doxorubicin und der kostenintensiven Therapie liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid.

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	71 €	1	8,7 - 17,4	617,70 € - 1235,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	5 - 11	405 € - 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit Docetaxel oder mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	9 - 11	729 € - 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	7 - 9	567 € - 729 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin pegyliert, liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1 053 €
Doxorubicin liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Epirubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	10 - 16	810 € - 1 296 €
Epirubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13 - 15	1 053 € - 1 215 €
Epirubicin (in Kombination mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	15 - 16	1 215 € - 1 296 €
Epirubicin (in Kombination mit Docetaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12 - 13	972 € - 1 053 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	81 €	2	34,8	2818,80 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	parenteralen Zubereitung				

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel	
Pembrolizumab	99 714,53 €
eine andere Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel ³	nicht bestimmbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie	2 082,75 € - 62 071,00 € ⁴

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Paclitaxel	256,88 €

³ Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie schränkt bezüglich der Chemotherapie-Komponente nicht ein. Somit kann eine Vielzahl an unterschiedlichen Chemotherapien und Behandlungsregimen in Bezug auf die Chemotherapie-Komponente in Betracht kommen.

⁴ Die Kostenspanne ergibt sich aus der kostengünstigen Therapie Doxorubicin und der kostenintensiven Therapie liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid

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	71 €	1	8,7 - 17,4	617,70 € - 1235,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	5 - 11	405 € - 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit Docetaxel oder mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	9 - 11	729 € - 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	7 - 9	567 € - 729 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin pegyliert, liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1 053 €
Doxorubicin liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Epirubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	10 - 16	810 € - 1 296 €
Epirubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13 - 15	1 053 € - 1 215 €
Epirubicin (in Kombination mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	15 - 16	1 215 € - 1 296 €
Epirubicin (in Kombination mit Docetaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12 - 13	972 € - 1 053 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	81 €	2	34,8	2818,80 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	parenteralen Zubereitung				

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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
(neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS),
Kombination mit Chemotherapie)

Vom 5. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 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 7. April 2022 (BAnz AT 12.05.2022 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 5. Mai 2022 zu dem Anwendungsgebiet „... in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Oktober 2021):

Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Mai 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel gegenüber nab-Paclitaxel oder Paclitaxel:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-145) und dem Addendum (A22-36), sofern nicht anders indiziert.



a) Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	†	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	++	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	++	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	++	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

KEYNOTE 355:

– RCT, doppelblind, Phase III, Datenschnitt vom 15.06.2021

– Pembrolizumab + Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) vs. Placebo + Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin)

Teilpopulation mit PD-L1-exprimierendem Tumor (CPS \geq 10) und Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	96	29,7 [22,8; 38,3] 67 (63,5)	47	16,1 [10,5; 20,8] 39 (83,0)	0,56 [0,37; 0,84] 0,005 AD = +13,6 Monate

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	

Progressionsfreies Überleben (PFS)^c

	96	9,9 [7,6; 19,7] 54 (56,3)	47	5,4 [3,5; 7,4] 37 (78,7)	0,48 [0,31; 0,75] 0,001 AD = +4,5 Monate
--	----	------------------------------	----	-----------------------------	---

Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur ersten Verschlechterung^d

Erschöpfung	94	1,4 [1,0; 2,6] 75 (79,8)	45	2,1 [1,4; 4,9] 37 (88,9)	1,14 [0,75; 1,73] 0,552
-------------	----	-----------------------------	----	-----------------------------	-------------------------------



Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] PatientInnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] PatientInnen mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^f
Übelkeit und Erbrechen	94	3,5 [1,5; 7,6] 56 (59,6)	45	5,3 [1,4; 11,8] 22 (48,9)	1,12 [0,68; 1,84] 0,658
Schmerzen	94	3,9 [3,0; 7,6] 57 (60,6)	45	3,5 [1,4; 3,9] 32 (71,1)	0,72 [0,46; 1,11] 0,136
Dyspnoe	94	7,4 [5,5; 18,7] 44 (46,8)	45	17,7 [9,0; n. b.] 12 (26,7)	1,57 [0,83; 2,98] 0,169
Schlaflosigkeit	94	8,3 [3,7; 22,1] 44 (46,8)	45	18,4 [5,6; n. b.] 14 (31,1)	1,49 [0,81; 2,72] 0,199
Appetitverlust	94	5,2 [3,5; 9,7] 56 (59,6)	45	3,9 [3,0; 11,8] 24 (53,3)	1,02 [0,63; 1,65] 0,935
Verstopfung	94	8,0 [4,9; 11,9] 48 (51,1)	45	7,7 [4,9; n. b.] 16 (35,6)	1,33 [0,75; 2,36] 0,325
Diarrhö	94	4,0 [3,5; 8,3] 55 (58,5)	45	18,4 [5,6; n. b.] 14 (31,1)	1,98 [1,10; 3,58] 0,023 AD = -14,4 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23), Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^d					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	94	1,4 [0,8; 1,4] 75 (79,8)	45	1,4 [0,8; 2,1] 34 (75,6)	1,07 [0,71; 1,61] 0,753
Symptome im Brustbereich	94	n. e. [12,6; n. b.] 26 (27,7)	45	7,7 [3,5; n. b.] 18 (40,0)	0,49 [0,27; 0,91] 0,023
Symptome im Armbereich	94	7,6 [5,5; 12,0] 50 (53,2)	45	3,9 [1,5; 7,7] 26 (57,8)	0,83 [0,51; 1,33] 0,432
Belastung durch Haarausfall	94	0,8 [0,8; 1,4] 70 (74,5)	45	0,8 [0,7; 2,1] 34 (75,6)	1,05 [0,69; 1,58] 0,826
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e					
≥ 7 Punkte	94	3,0 [1,4; 3,5] 66 (70,2)	45	2,1 [0,9; 5,6] 27 (60,0)	1,13 [0,71; 1,78] 0,604
≥ 10 Punkte	94	3,5 [1,9; 5,6] 61 (64,9)	45	2,1 [1,4; 5,6] 27 (60,0)	0,99 [0,62; 1,56] 0,952



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung^c					
globaler Gesundheitsstatus	94	5,8 [3,6; 9,9] 55 (58,5)	45	5,6 [3,5; 14,5] 22 (48,9)	0,99 [0,60; 1,63] 0,969
körperliche Funktion	94	6,4 [3,8; 7,7] 63 (67,0)	45	5,6 [3,4; 14,5] 23 (51,1)	1,12 [0,69; 1,82] 0,651
Rollenfunktion	94	3,4 [1,4; 5,6] 62 (66,0)	45	4,9 [1,4; 9,7] 26 (57,8)	1,21 [0,76; 1,92] 0,418
emotionale Funktion	94	9,7 [5,8; 12,0] 47 (50,0)	45	9,7 [4,5; n. b.] 19 (42,2)	1,20 [0,70; 2,06] 0,505
kognitive Funktion	94	3,5 [2,6; 5,5] 66 (70,2)	45	3,9 [1,4; 7,6] 27 (60,0)	1,11 [0,71; 1,74] 0,646
soziale Funktion	94	3,5 [1,6; 3,8] 65 (69,1)	45	3,5 [1,4; 11,8] 27 (60,0)	1,03 [0,65; 1,61] 0,906
EORTC QLQ-BR23, Zeit bis zur ersten Verschlechterung^c					
Körperbild	94	5,6 [3,5; 8,9] 50 (53,2)	45	3,5 [1,4; 5,6] 27 (60,0)	0,71 [0,44; 1,14] 0,160
sexuelle Aktivität	94	n. e. [5,6; n. b.] 34 (36,2)	45	22,7 [3,6; n. b.] 17 (37,8)	0,80 [0,44; 1,44] 0,460
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten vorhanden				
Zukunftsperspektive	94	11,3 [6,3; n. b.] 38 (40,4)	45	25,3 [4,9; n. b.] 17 (37,8)	1,07 [0,60; 1,91] 0,815
Nebenwirkungen					
Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)^d					
	95	0,3 [0,1; 0,3] 93 (97,9)	47	0,3 [0,1; 0,4] 45 (95,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^e					
	95	29,5 [20,5; n. b.] 28 (29,5)	47	n. e. [19,3; n. b.] 7 (14,9)	1,86 [0,81; 4,26] 0,144



Endpunkt	Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Placebo + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ^a		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Schwere unerwünschte Ereignisse^{a, h}					
	95	5,7 [4,2; 10,3] 61 (64,2)	47	6,5 [2,8; n. b.] 23 (48,9)	1,20 [0,74; 1,94] 0,459
Abbruch wegen UEs^{l, j}					
	95	n. e. [23,5; n. b.] 24 (25,3)	47	n. e. [19,9; n. b.] 4 (8,5)	2,43 [0,84; 7,02] 0,101
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte SUEs ^a	95	n. e. 4 (4,2)	47	n. e. 0 (0,0)	n. b. 0,165
immunvermittelte schwere UEs ^{a, h}	95	n. e. 8 (8,4)	47	n. e. 0 (0)	n. b. 0,067
Diarrhoe (PT, UEs)	95	13,3 [7,6; n. b.] 41 (43,2)	47	21,2 [17,3; n. b.] 7 (14,9)	2,81 [1,26; 6,28] 0,012 AD = -7,9 Monate
Dysgeusie (PT, UEs)	95	n. e. 12 (12,6)	47	n. e. 0 (0,0)	n. b. 0,017
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts (SOC, SUEs)	95	n. e. 8 (8,4)	47	n. e. 0 (0,0)	n. b. 0,044

a ausgewertete Teilpopulation

b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

c Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 – 100).

e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 – 100).

g ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

h operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

i ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

j operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente

Verwendete Abkürzungen:

AD – Absolute Differenz; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-BR23 – European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30 – European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; 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; PT – bevorzugter Begriff; SOC – Systemorganklasse; SUE – schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE – unerwünschtes Ereignis; VAS – Visuelle Analogskala; vs. – versus

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

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.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben

ca. 260 bis 270 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: 17. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie 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 rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben

a) Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel	
1. Pembrolizumab + nab-Paclitaxel	
Pembrolizumab	99 714,53 €
nab-Paclitaxel	29 222,70 €
Gesamt	128 937,23 €
2. Pembrolizumab + Paclitaxel	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Paclitaxel	19 749,99 €
Gesamt	119 464,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	256,88 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/PatientIn bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie	2 082,75 € – 62 071,00 € ²

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/PatientIn bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Paclitaxel	256,88 €

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	71 €	1	8,7 – 17,4	617,70 € – 1 235,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	5 – 11	405 € – 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit Docetaxel oder mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	9 – 11	729 € – 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	7 – 9	567 € – 729 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin pegyliert, liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1 053 €
Doxorubicin liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Epirubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	10 – 16	810 € – 1 296 €
Epirubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13 – 15	1 053 € – 1 215 €
Epirubicin (in Kombination mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	15 – 16	1 215 € – 1 296 €

² Die Kostenspanne ergibt sich aus der kostengünstigen Therapie Doxorubicin und der kostenintensiven Therapie liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid.



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/PatientIn bzw. Patient/ Jahr	Kosten/PatientIn bzw. Patient/ Jahr
Epirubicin (in Kombination mit Docetaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12 – 13	972 € – 1 053 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €

b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/PatientIn bzw. Patient
--------------------------	---

Zu bewertendes Arzneimittel:

Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel

Pembrolizumab	99 714,53 €
eine andere Chemotherapie als nab-Paclitaxel oder Paclitaxel ³	nicht bestimmbar

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie	2 082,75 € – 62 071,00 € ⁴
---	---------------------------------------

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. April 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/PatientIn bzw. Patient
--------------------------	---

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Paclitaxel	256,88 €
------------	----------

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	71 €	1	8,7 – 17,4	617,70 € – 1 235,40 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	5 – 11	405 € – 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit Docetaxel oder mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	9 – 11	729 € – 891 €
Doxorubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	7 – 9	567 € – 729 €

³ Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie schließt bezüglich der Chemotherapie-Komponente nicht ein. Somit kann eine Vielzahl an unterschiedlichen Chemotherapien und Behandlungsregimen in Bezug auf die Chemotherapie-Komponente in Betracht kommen.⁴ Die Kostenspanne ergibt sich aus der kostengünstigen Therapie Doxorubicin und der kostenintensiven Therapie liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid.



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin pegyliert, liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1 053 €
Doxorubicin liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Epirubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	10 – 16	810 € – 1 296 €
Epirubicin (in Kombination mit Cyclophosphamid)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13 – 15	1 053 € – 1 215 €
Epirubicin (in Kombination mit Paclitaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	15 – 16	1 215 € – 1 296 €
Epirubicin (in Kombination mit Docetaxel)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	12 – 13	972 € – 1 053 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 14. April 2022 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Ärztesellschaften 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 (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Kombination mit Chemotherapie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.03.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-11-15-D-752)

Modul 1

(pdf 754,38 kB)

Modul 2

(pdf 625,85 kB)

Modul 3

(pdf 2,58 MB)

Modul 4

(pdf 6,26 MB)

Modul 4 Anhang 4-G

(pdf 10,30 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/757/>

15.02.2022 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,89 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben:

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

Stand der Information: Dezember 2019

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,47 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 28.03.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.03.2022 **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:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 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 **09.03.2022** 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 - 2021-11-15-D-752*). 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 beigefügt 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 wird am 28.03.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.03.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2022). 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 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28. März 2022 um 10:00 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	09.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	09.03.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)	09.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.	09.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*	10.03.2022
Gilead Sciences GmbH	01.03.2022
Roche Pharma AG	03.03.2022
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	08.03.2022
Pfizer Pharma GmbH	09.03.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	09.03.2022

*verfristet

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						
Frau Miller	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Urban	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Metterlein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Rettelbach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Herr Prof. Dr. Hartkopf	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)						
Herr Prof. Dr. Ludwig	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.						
Herr Prof. Dr. Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*						

Frau Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gilead Sciences GmbH						
Herr Dr. Finzsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Hack	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Berning	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Luig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Frau Fischer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Menzler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Herr Dr. Kayser	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Gabriel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	09. März 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG bestätigt in seiner am 15.02.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung, dass die vom pU vorgelegte Teilpopulation (Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS ≥ 10 aufweisen und die einer Chemotherapie mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vor Randomisierung zugewiesen wurden) für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p> <p>Allerdings beschreibt das IQWiG die Aussagesicherheit aufgrund von Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel und Paclitaxel, einer möglichen Unterversorgung im Vergleichsarm sowie einer fehlenden Eignung der Patienten für eine Therapie mit Anthrazyklinen als eingeschränkt.</p> <p>Generell begrüßen wir die Einschätzung des IQWiG, die vorgelegte Taxan-Teilpopulation für die Nutzenbewertung anzuerkennen. Der Entscheidung, die Ergebnissicherheit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab in der Kombinationstherapie aufgrund von Unsicherheiten bezüglich des Komparatorarms herabzustufen, wird allerdings nicht gefolgt.</p> <p>Aus Sicht von MSD entsprechen alle drei in der Studie KEYNOTE 355 möglichen Therapieregime dem deutschen Versorgungskontext. Aufgrund der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie findet die Population der mit einer Kombinationstherapie aus Gemcitabine und Carboplatin behandelten Patienten keine Berücksichtigung. Wir möchten darauf hinweisen, dass auch in der zulassungskonformen Studienpopulation mit PD-L1 CPS ≥ 10 ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens vorliegt. Dies</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe a)</u></p> <p>Für die Bewertung liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich insgesamt keine relevanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA einen beträchtlicher Zusatznutzen fest. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><u>zur Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe b)</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterstreicht den in der Taxan-Population vorliegenden erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Im Folgenden wird im Detail dargestellt, warum die Taxan-Population vollumfänglich für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, die Aussagesicherheit hoch und der Zusatznutzen quantifizierbar ist. Insbesondere aufgrund des erheblichen statistisch signifikanten Unterschieds für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,37; 0,84]; p = 0,005) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ergibt sich in der Gesamtschau im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Vergleichbarkeit der Taxane Paclitaxel und nab-Paclitaxel</p> <p>Anmerkung: <i>„Für nab-Paclitaxel weist der G-BA darauf hin, dass nab-Paclitaxel nur dann als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, wenn im Dossier anhand von geeigneten klinischen Studien nachgewiesen wird, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel ist [4]. Um die Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel und Paclitaxel zu zeigen, bezieht sich der pU auf verschiedene Studien [14-18], die bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung zum Wirkstoff Atezolizumab vorgelegt wurden. Diese wurden in der Nutzenbewertung zu Atezolizumab jedoch nicht als ausreichend eingestuft, um die Vergleichbarkeit zu zeigen [5] (siehe Abschnitt 2.2). Dennoch wird das Vorgehen des pU, die Teilpopulation der mit Paclitaxel und nab-Paclitaxel behandelten Patientinnen und Patienten zur Bewertung heranzuziehen, in der vorliegenden Situation akzeptiert.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 dargestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Die vom pU vorgelegte Teilpopulation wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Die verbleibende Unsicherheit wird jedoch bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nab-Paclitaxel ist als - im therapeutischen Nutzen - hinreichend vergleichbar mit im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen anzusehen und stellt somit eine gleichwertige Alternative zu dem zugelassenen Taxan Paclitaxel dar. Die vorgelegte Taxan-Teilpopulation ist vollumfänglich für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Somit ergibt sich ein <u>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</u> im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Begründung: Die im Dossier vorgelegte Literatur liefert ausreichend Evidenz, um eine therapeutische Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel und zugelassenen Taxanen zu zeigen. In nationalen und internationalen Empfehlungen und Leitlinien wird nab-Paclitaxel als zusätzliche Therapieoption zu Paclitaxel und Docetaxel aufgeführt (1-3). In den Subgruppen zum Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) zeigen sich keine Effektmodifikationen. Übereinstimmend mit dem IQWiG sieht MSD die Ergebnisse der im Dossier vorgelegten Taxan-Teilpopulation als nutzenbewertungsrelevant. Es ist außerdem anzumerken, dass besonders Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen für eine benötigte Begleitmedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten nicht für eine</p>	<p>Diese Studien wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt und werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung wie folgt analog beurteilt.¹</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m² Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m² KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m² KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m² KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von</p>

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie mit Paclitaxel in Frage kommen, auf die Therapiealternative nab-Paclitaxel angewiesen sind.</p> <p>Im Beschluss zur Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (IC Score) aufweisen, erachtet der G-BA die Studien von Gradishar et al. im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem zugelassenen Taxan herangezogen werden zu können (4-6).</p> <p>Darüber hinaus unterstreichen auch die Stellungnahmen seitens klinischer Experten die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird (1-3).</p>	<p>Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel geeignet sein können.</p> <p>In der vorgelegten Studie KEYNOTE 355 wurde sowohl nab-Paclitaxel als auch Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind. Die</p> <p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>[...]</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>
<p>Dosierung von Paclitaxel und nab-Paclitaxel im Komparatorarm</p> <p>Anmerkung: <i>„In der Fachinformation finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie. In den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Das in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierungsschema von 90 mg/m² KOF an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus findet sich nur als Dosierungsschema in einer Kombinationstherapie [11-13]. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>[...]</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten.“ (...)</i> <i>„Das in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierungsschema von 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus erscheint für die Monotherapie ebenfalls niedrig angesetzt. In den Leitlinien wird vorwiegend auf eine Dosierung von nab-Paclitaxel von 125 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus verwiesen [11,12].“ (...)</i> <i>„Insgesamt werden die Daten zur Bewertung herangezogen, aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich einer Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und wie groß die Auswirkung dieser Unterversorgung wäre, lässt sich das Ausmaß beispielsweise eines Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierung von Paclitaxel (90 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus) und nab-Paclitaxel (100 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus) ist hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit der Taxane im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Monotherapie als angemessen zu betrachten. Die vorgelegte Taxan-Teilpopulation ist vollumfänglich für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Begründung: <u>Paclitaxel-Monotherapie:</u> Wenngleich die formale Zulassung nur für eine 3-wöchentliche Paclitaxel-Dosierung besteht, spricht die Evidenz aus zahlreichen Studien</p>	<p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m² KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt.</p> <p>Für Paclitaxel finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie in der Fachinformation. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten.</p> <p>Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die wöchentliche Gabe akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>[...]</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit der dosisdichten Paclitaxelgabe verglichen mit der 3-wöchentlichen Dosierung (7). Vergleicht man die durchschnittlich verabreichte Menge Paclitaxel in den beiden Dosierungsschemata, ist nicht von einer Unterversorgung der Patienten im Vergleichsarm auszugehen. Bei einer 3-wöchentlichen Paclitaxel-Gabe von 175 mg/m² KOF, werden durchschnittlich 446,6 mg Paclitaxel pro Monat bzw. 111,65 mg pro Woche verabreicht. Bei dem in der Studie KEYNOTE 355 verwendeten Dosierungsschema von 90 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus, liegt die durchschnittliche Paclitaxel-Gabe pro Monat mit 514,8 mg Paclitaxel pro Monat bzw. 128,7 mg pro Woche sogar höher. Der therapeutische Nutzen einer dosisdichten Gabe von Paclitaxel gegenüber einer 3-wöchentlichen Dosierung wurde beim fortgeschrittenen, metastasierten Mammakarzinom in einer Vielzahl von Studien belegt. In einer Metaanalyse von Mauri et al. konnte neben sign. Vorteilen bezüglich des Gesamtüberlebens (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,67; 0,89]; p = 0,001) auch ein besseres Verträglichkeitsprofil für dosisdichte Paclitaxel-Gabe in unterschiedlichen Dosierungsregimen gezeigt werden (7). Die dosisdichte Gabe von Paclitaxel aus KEYNOTE 355 (90 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus) wurde bereits in klinischen Phase-III-Studien bei Patienten mit lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht. In den Studien zeigte diese Dosierung eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit (8, 9). Basierend auf den Ergebnissen von Rugo et al. wurde in der Folge eine explizite Empfehlung für die dosisdichte Gabe (90 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus) ausgesprochen (10).</p>	<p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird. Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sowohl im frühen und kurativen wie auch im fortgeschrittenen und palliativen Therapiesetting ist eine dosisdichte Taxantherapie Standard, der Einzug in die Leitlinien gefunden hat (3, 11, 12).</p> <p>Im fortgeschrittenen, palliativen Setting liegt der Behandlungsfokus besonders auf einem günstigen therapeutischen Index der Chemotherapie. Vor allem Patienten im fortgeschrittenen Stadium berichten eine schlechte Lebensqualität und Belastung durch Symptome (13). Ziel ist es die Verträglichkeit von Therapieregimen hoch zu halten bei möglichst langem Erhalt der Lebensqualität. Das Einplanen von Therapiepausen stellt hierbei einen gängigen Weg dar, um die Chemotherapie für den Patienten besser verträglich zu machen, eine lange Therapie zu ermöglichen und die Lebensqualität so möglichst hoch zu halten (1, 14).</p> <p><u>Nab-Paclitaxel-Monotherapie</u></p> <p>Das in der Studie verwendete Dosierungsschema stellt in Bezug auf das Nutzen-Risiko-Profil von nab-Paclitaxel in der Monotherapie eine angemessene Dosierung dar. In mehreren Studien konnte das günstige Nutzen-Risiko-Profil für das Dosierungsschema von 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 innerhalb eines 28 Tage-Zyklus, festgestellt werden (5, 6).</p> <p>Auch die aktuelle S3-Leitlinie stellt die Unterschiede in den Dosierungsschemata bezüglich des Risikos für ein Auftreten von Neurotoxizitäten heraus (1).</p> <p>Eine Phase-II-Studie von Blum et al. untersuchte bei einem Kollektiv von Taxan-vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom die Wirksamkeit und Verträglichkeit der nab-Paclitaxel Dosierungen mit 100 mg/m² und 125 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15 eines 28-Tage Zyklus. In der Gesamtschau konnte für die 100 mg/m² bei vergleichbarer Antitumoraktivität eine bessere</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verträglichkeit hinsichtlich des Auftretens von Neuropathien gezeigt werden (15).</p> <p>Gradishar et al. untersuchten in einer randomisierten Phase-II-Studie unterschiedliche Taxan-Regime bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs (5, 6). Die Patienten erhielten entweder eine von drei Dosierungen nab-Paclitaxel (300 mg/m² q3w, 150 mg/m² oder 100 mg/m² an Tag 1, 8 und 15 innerhalb eines 28 Tage-Zyklus) oder Docetaxel (100 mg/m² q3w). Die Dosierung mit 150 mg/m² zeigte zwar numerisch das längste Gesamtüberleben im Vergleich zu den nab-Paclitaxel-Armen und gegenüber Docetaxel. Die hohen Dosierungen von nab-Paclitaxel und auch Docetaxel gingen jedoch mit einer erheblichen Toxizität einher, dies betraf vor allem Neutropenien (Grad 3 und 4) und sensorische Neuropathien vom Grad 3 (Grad 4 trat nicht auf). Eine Neutropenie Grad 3 und 4 trat bei der Dosierung Nab-Paclitaxel 300 mg/m² oder 150 mg/m² bei jeweils 44% der Patienten auf. Neuropathien vom Grad 3 wurden für diese Dosierungen bei 21% bzw. 22% der Patienten berichtet. In Betreff auf diese Nebenwirkungen zeigte die niedrige Dosierung 100 mg/m² nab-Paclitaxel mit Abstand die geringste Häufigkeit (Neutropenie Grad 3 und 4 bei 25%, Neuropathie Grad 3 bei 9% der Patienten) (5, 6).</p> <p>Im Beschluss zur Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % (IC Score) aufweisen, erachtet der G-BA die nab-Paclitaxel-Dosierung von 100 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus in Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche als akzeptabel (4).</p> <p>Hierzu liegen Daten aus mehreren Studien vor, die für nab-Paclitaxel in einer höheren Dosierung als 100 mg/m² (an Tag 1, 8 und 15 innerhalb</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von 28 Tagen) mehr Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen berichten. Die oben genannte Publikation von Blum et al. berichtet für die Dosierung 125 mg/m² nab-Paclitaxel Therapieabbrüche infolge von Nebenwirkungen bei 9% der Patienten. Bei der Dosierung 100 mg/m² war dies bei 6% der Fall (15).</p> <p>In der oben genannten Studie von Gradishar führte die Dosierung von 150 mg/m² nab-Paclitaxel bei 16% der Patienten zu Therapieabbrüchen infolge von Toxizität bzw. Nebenwirkungen. Bei der Dosierung 100 mg/m² war dies nur bei 8% der Fall (5). In der Phase-III-Studie CALGB 40502 wurde nab-Paclitaxel in einem Arm in einer Dosierung von 150 mg/m² gegeben. Bei 26% der Patienten kam es zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (8).</p> <p>Wenngleich die in der Studie KEYNOTE 355 verwendeten Dosierungen von Paclitaxel und nab-Paclitaxel nicht den Zulassungen entsprechen, zeigt die Gesamtschau der verfügbaren Evidenz und Leitlinienempfehlung keinen Hinweis auf eine Unterversorgung der Patienten im Kontrollarm bei einem Einsatz von 90 mg/m² Paclitaxel oder 100 mg/m² nab-Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen medikamentösen Therapien.</p> <p>Auch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) bestätigt in ihrem European Public Assessment Report, dass die Dosisregime der drei Chemotherapie-Optionen als akzeptabel angesehen werden können (16).</p> <p>Eine dosisdichte Taxangabe ist akzeptierter leitliniengerechter Standard beim Mammakarzinom (1, 3, 11, 12).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eignung der Patienten für eine Anthrazyklin-Therapie</p> <p>Anmerkung: <i>„Paclitaxel ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder für die eine solche Therapie nicht in Frage kommt [24]. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Auf Basis der vorgelegten Charakteristika der relevanten Teilpopulation, kann diese Frage nicht beantwortet werden. Zumal gemäß Leitlinien Anthrazykline auch erneut bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 12 Monaten krankheitsfreiem Intervall nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Chemotherapie eingesetzt werden können [20,22]. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre. Eine Kombinationstherapie ist gemäß Leitlinien bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten indiziert [11,12,20,22]. Die hieraus resultierende Unsicherheit wird bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>[...]</p> <p>Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Paclitaxel. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.</p> <p>[...]</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Chemotherapie-Optionen im Komparatorarm der nutzenbewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 355 entsprechen dem Leitlinien-Standard für die Erstlinienbehandlung des triple-negativen Mammakarzinoms. Die vorliegenden Einschlusskriterien stellen außerdem sicher, dass die eingeschlossenen Patienten jeweils die Chemotherapie erhalten haben, die für sie die beste Behandlungsoption darstellt. Die vorgelegte Taxan-Teilpopulation ist vollumfänglich für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Somit ergibt sich ein <u>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</u> im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Begründung: Sowohl durch die Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 als auch das Design der Studie, das eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes vorsieht, ist sichergestellt, dass die eingeschlossenen Patienten jeweils die Chemotherapie erhalten haben, die für sie – unter Berücksichtigung der Empfehlungen von Leitlinien – die beste Behandlungsoption darstellt. Gemäß Einschlusskriterien musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. Es besteht daher weder die Notwendigkeit die Therapieentscheidung des Prüf arztes zum Einschluss eines Patienten in Frage zu stellen noch zusätzliche Daten zu liefern, anhand derer eine Eignung für eine Anthrazyklin-Therapie zu überprüfen wäre. Für die bewertungsrelevante Patientenpopulation stellen Taxan-haltige Therapien die Leitlinien-konforme Umsetzung des Komparatorarms dar. Wir möchten explizit darauf hinweisen, dass in den Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 die Empfehlungen von Leitlinien berücksichtigt wurden. Gemäß ESMO Leitlinie (2020) und AGO Empfehlung (2021) ist</p>	<p>hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für die Erstlinienbehandlung vorrangig eine Monochemotherapie angezeigt (3, 17). Dabei sind Taxane oder Anthrazykline gleichwertige Alternativen. Nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen empfiehlt die AGO primär Taxane (mit hohem Empfehlungsgrad ++). Eine Anthrazyklin Re-Challenge ist primär nicht vorgesehen (mit dementsprechend niedrigerem Empfehlungsgrad +) und eine Kombination aus Taxan und Anthrazyklin wird nicht aktiv empfohlen (Empfehlungsgrad +/-).</p> <p>Eine Kombinationschemotherapie ist vorbehalten für Patienten mit rasch fortschreitender Tumorerkrankung, mit ausgeprägten Symptomen, insbesondere wenn eine schnelle Remission erreicht werden soll (1-3). In der Studie KEYNOTE 355 standen dem Prüfarzt für dieses Patientenkollektiv die Kombinationstherapie mit Gemcitabin/Carboplatin zur Verfügung.</p> <p>Letztendlich wurde die Entscheidung über die geeignete Chemotherapie vor Randomisierung der Patientin durch den Prüfarzt getroffen. Damit ist gewährleistet, dass aktuelle Leitlinien und Empfehlungen berücksichtigt werden können und jeder Patient jeweils die Chemotherapie erhalten hat, die die beste Behandlungsoption darstellt.</p> <p>Somit stellt die Therapie mit den Taxanen Paclitaxel und nab-Paclitaxel für die Patienten der nutzenbewertungsrelevanten Population die Leitlinien-konforme Umsetzung einer Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Aus Sicht von MSD sind die vom IQWiG aufgeführten Unsicherheiten bezüglich des Kontrollarms nicht nachvollziehbar. Eine Herabstufung der Aussagesicherheit und die fehlende Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens ist nicht adäquat. Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich. Die vorgelegte Taxan-Teilpopulation ist vollumfänglich für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Somit ergibt</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	

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)
Seite 31/32	<p>S1: Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</p> <p>Anmerkung: In der Nutzenbewertung des IQWiG wird der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ sollte in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab aus den im Folgenden benannten Gründen berücksichtigt werden:</p> <p>Begründung: Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Für Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen spielt</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu den herangezogenen Endpunkten: <u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der Studie KEYNOTE 355 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Auswertung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht</p>

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)
	<p>daher eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine wichtige Rolle, da die Symptome hier mit schwerwiegenden Folgen einhergehen.</p> <p>Im Olaparib Verfahren vom September 2015 stellt der G-BA fest: <i>„Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen“</i> (18). Dies sollte auch im vorliegenden Verfahren gelten.</p>	<p>symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter</p>

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)
		<p>Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Beim Gesundheitszustand, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte in der visuellen Analog Skala des EQ-5D (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch ein Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p>

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)
		<p>In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Auch für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.</p>
Seite 34, Zeile 6ff	<p>S2: Gesundheitszustand wie mittels EQ-VAS patientenberichtet erhoben</p> <p>Anmerkung: <i>„Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des EQ-5D: Der pU legt in seinem Dossier für den Gesundheitszustand Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte vor (Skalenspannenweite 0–100). Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [25,26] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet,</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu den herangezogenen Endpunkten:</p> <p><u>Morbidität</u> <i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des</p>

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)
	<p><i>prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum Gesundheitszustand sind in Anhang D ergänzend dargestellt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die von MSD eingereichten Analysen zur EQ-5D VAS sollten im vorliegenden Fall berücksichtigt werden.</p> <p>Begründung: Die von Pickard et al. identifizierten MID stellen die heute bestverfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar (19). Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Darüber hinaus wurden die Responderanalysen der EQ-5D VAS bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und berücksichtigt (20-23). Des Weiteren wurden in bestimmten Konstellationen auch nach der (erstmaligen) Veröffentlichung der generisch anzuwendenden Responseschwelle [IQWiG Methodenpapier in der Version 6.0] (24) Responderanalysen der EQ-5D VAS mit einer geringeren Spannweite</p>	<p>Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Beim Gesundheitszustand, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte in der visuellen Analog Skala des EQ-5D (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch ein Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.</p>

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)
	<p>als 15 % für die Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens herangezogen (25).</p> <p>Somit stellt der etablierte Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar und sollte in der Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der neuen Modulvorlagen auch in diesem Anwendungsgebiet bei der Bewertung Berücksichtigung finden.</p>	
Seite 34, Zeile 16ff	<p>S3: Abbruch wegen UEs</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Der pU gibt nicht an, ob es sich um den Abbruch mindestens eines oder aller Wirkstoffe(s) handelt. Gemäß der Angabe im Studienprotokoll konnte sowohl die Chemotherapie bei Abbruch von Pembrolizumab bzw. Placebo, als auch umgekehrt Pembrolizumab bzw. Placebo bei Abbruch der Chemotherapie weitergeführt werden. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Operationalisierung Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch der Therapie führt, relevant ist. Angaben zu Abbrüchen getrennt nach Wirkstoffen liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs sind für die vorliegende Nutzenbewertung somit nicht verwertbar.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie KEYNOTE 355 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

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)
	Vorgeschlagene Änderung: In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt die Auswertung des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse folgendermaßen: In der Analyse wird jeder Patient berücksichtigt, der mindestens einen Wirkstoff abgebrochen hat. Aus Sicht von MSD sind die Ergebnisse des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse daher entsprechend der Maßgaben des IQWiG dargestellt.	
Seite 43, Zeile 14ff	S4: Einordnung patientenberichteter Symptome als nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Anmerkung: <i>„Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Diarrhö und Symptome im Brustbereich, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 bzw. dem EORTC QLQ-BR23, vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <i>zu Symptomatik</i> Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben. Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.

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)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei Diarrhö bzw. Symptome im Brustbereich, aber auch bei den anderen Symptomen des EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23, handelt es sich um schwerwiegende Symptome.</p> <p>Begründung:</p> <p>Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte der Kategorien Morbidität (patientenberichtete Symptome) und Lebensqualität fokussieren allein auf das, was der Patient erlebt und fühlt. Beim EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 handelt es sich um einen gemeinsam mit Patienten nach einem standardisierten Verfahren international und multizentrisch entwickelten spezifischen Fragebogen für Patienten mit Krebserkrankung bzw. Patienten mit Brustkrebs. Bei der Entwicklung wurden Betroffene von Beginn an miteinbezogen. Ein Symptom, das bei diesem iterativen Prozess der Fragebogenentwicklung in der finalen Version aufgrund seiner nachgewiesenen Patientenrelevanz Berücksichtigung findet, ist daher per se als schwerwiegend anzusehen. Ist ein Symptom nicht schwerwiegend, so schafft es das Symptom auch nicht auf die Liste der für dieses Therapiegebiet bzw. diese Erkrankung relevanten Symptome und wird nicht abgefragt. Eine weitergehende Kategorisierung des Schweregrades gemäß</p>	<p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Beim Gesundheitszustand, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte in der visuellen Analog Skala des EQ-5D (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch ein Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p>

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)
	<p>einer Einteilung, in der das, was der Patient erlebt und fühlt, von Dritten bewertet wird, erscheint nicht sinnvoll.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>In den Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Auch für die Funktionskalen des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm, Onkologie; Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL; letzter Zugriff am 07.03.2022. Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
2. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-95.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Vs. 1. 2021; letzter Zugriff am 07.03.2022. Verfügbar unter https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss; Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom) Stand 02.04.2020; letzter Zugriff am 07.03.2022. Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6471/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-470_TrG.pdf.
5. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3611-9.
6. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer.* 2012;12(5):313-21.
7. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(1):69-74.
8. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2361-9.
9. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2666-76.
10. Gligorov J, Richard S. Breast cancer: weekly paclitaxel--still preferred first-line taxane for mBC. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(9):508-9.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. Mammakarzinom der Frau - Leitlinie. Stand: Januar 2018; letzter Zugriff am 07.03.2022.

Verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>22.10.2021.

12. National Comprehensive Cancer Network; Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer; Version 8.2021. 2021.
13. Hamer J, McDonald R, Zhang L, Verma S, Leahey A, Ecclestone C, et al. Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. Support Care Cancer. 2017;25(2):409-19.
14. Spaich S, Kinder J, Hetjens S, Fuxius S, Gerhardt A, Sütterlin M. Patient Preferences Regarding Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer-A Conjoint Analysis for Common Taxanes. Front Oncol. 2018;8:535.
15. Blum JL, Savin MA, Edelman G, Pippin JE, Robert NJ, Geister BV, et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes. Clin Breast Cancer. 2007;7(11):850-6.
16. European Medicines Agency; Assessment Report Keytruda; EMA/CHMP/563896/2021; 2021; letzter Zugriff: 07.03.2022. Verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
17. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Olaparib Stand 01.09.2015; letzter Zugriff: 07.03.2022. Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf.
19. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss; Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) Stand 02.08.2018; letzter Zugriff 07.03.2022. Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5173/2018-08-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_Veranlassung-erneute-NB-D-311_TrG.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss; Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithel-karzinom im Kopf-Hals-Bereich) Stand 17.11.2017; letzter Zugriff 07.03.2022. Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4660/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_TrG.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss; Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf) Stand 05.04.2018; letzter Zugriff

07.03.2022. Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4917/2018-04-05-AM-RL-XII-Cabozantinib-D-317-TrG.pdf>.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss; Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet) Stand 15.12.2016; letzter Zugriff 07.03.2022. Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4105/2016-12-15-AM-RL-XII-Obinutuzumab-D-229-TrG.pdf>.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Allgemeine Methoden : Version 6.0; Stand 2020; letzter Zugriff 07.03.2022. verfügbar unter <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0-abgeloeset.pdf>.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss; Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) Stand 03.06.2021; letzter Zugriff: 07.03.2022. Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7571/2021-06-03-AM-RL-XII-Ipilimumab-D-629-TrG.pdf>.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	09.03.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Mammakarzinom) A21-145
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Senologie möchten wir im Folgenden zu dem Gutachten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 11.02.2022 „Pembrolizumab (Mammakarzinom)“ Stellung beziehen.</p> <p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1, 2].</p> <p>Das triple-negative Mammakarzinom, bei welchem aufgrund der fehlenden Hormonrezeptor-Expression und der fehlenden HER2-Überamplifikation weder eine endokrine Therapie noch eine HER2-zielgerichtete Therapie möglich ist, hat von allen Subtypen die schlechteste Prognose [3]. Für die meisten Patientinnen steht als Therapie-Option nur eine Chemotherapie zur Verfügung, eine Ausnahme bilden lediglich ca. 10% der Patientinnen mit einer pathologischen Keimbahnmutation in den Genen BRCA-1 und BRCA-2, da hier PARP-Inhibitoren</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ebenfalls zur Verfügung stehen [4]. In fortgeschrittenen Therapielinien kann zudem seit kurzem das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Sagituzumab-Govitecan eingesetzt werden [5].</p> <p>Die Immuntherapie ist ein bedeutender Durchbruch bei der Behandlung von Krebserkrankungen. Sogenannte "Immun-Checkpoints", wie beispielsweise der Programmed-Death-1 Rezeptor (PD-1) oder dessen Ligand (PD-L1), die unter anderem von vielen Tumorzellen und den Immunzellen in deren Umgebung exprimiert werden, steuern die körpereigene Immunabwehr. Diese verhindert in gesundem Gewebe normalerweise die Entstehung und Ausbreitung von Krebszellen. Liegt bereits eine Krebserkrankung vor, entziehen sich die Tumorzellen einer adäquaten Immunabwehr, unter anderem indem sie die Immunantwort über Immun-Checkpoints herunter regulieren. Durch spezifische Antikörper (u.a. Pembrolizumab) können diese Checkpoints gezielt blockiert werden (sog. Checkpointinhibition). Es resultiert eine gesteigerte Aktivität des Immunsystems vor allem gegenüber solchen Tumoren, die vermehrt immunogene Neoantigene (also „körperfremdes“ Eiweiß) exprimieren. Im Vergleich zu anderen Brustkrebs-Formen führt beim triple-negativen</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mammakarzinom die gesteigerte Rate an somatische Mutationen und die gesteigerte Infiltration des Tumors mit Entzündungszellen zu einer erhöhten Immunogenität [6]. Daher ist gerade das triple-negative Mammakarzinom besonders für eine Immuntherapie geeignet.</p> <p>Pembrolizumab ist ein PD1-Antikörper dessen Wirksamkeit beim triple-negativen metastasierten Mammakarzinom kürzlich im Rahmen der doppelt-verblindeten randomisierten Phase-III Studie Keynote-355 nachgewiesen wurde [7]. Es wurden 1372 Patientinnen in der ersten Therapielinie entweder zu Pembrolizumab kombiniert mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin/Gemcitabine) oder zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie randomisiert. In der Gruppe von Patientinnen mit erhöhter Expression des PD-L1 Rezeptors (CPS>10) zeigte sich ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS), (9,7 Monate im experimentellen Arm im Vergleich zu 5,6 Monaten im Placebo-Arm; Hazard Ratio 0,65; 95% Konfidenzintervall 0,49-0,86; p=0,0012) [7]. Auch das Gesamt-Überleben (OS) wurde durch Pembrolizumab dieser Gruppe signifikant verlängert (23,0 versus 16,1 Monaten, Hazard Ratio 0,73; 95% Konfidenzintervall 0,55-0,95) [8].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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)
S.7	<p>Das IQWiG führt auf, dass keine Daten vorlägen, anhand derer sich überprüfen ließe, inwieweit anstelle einer taxan-haltigen Chemotherapie eine Anthrazyklinbehandlung hätte erfolgen müssen. Erstens sei bei anthrazyklin-vorbehandelten Patientinnen nach 12 Monaten eine erneute Anthrazyklingabe möglich, zweites sei Paclitaxel nur bei Patientinnen zugelassen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie ansprechen oder für die eine solche Therapie nicht in Frage kommt und drittens sei unklar, inwiefern auch eine anthrazyklin- und taxanhaltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Im Rahmen des PRAEGNANT-Netzwerks, welches einen Zusammenschluss aus 30 Brust- und onkologischen Zentren darstellt, wird unter anderem die Behandlungsrealität in Deutschland an mittlerweile über 4.000 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom erfasst. Hier zeigt sich, dass beim</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 dargestellt.</p> <p>Diese Studien wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt und</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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)
S.6	<p>triple-negativen Subtyp die Taxan-Behandlung die mit Abstand am häufigsten eingesetzte Chemotherapie in der ersten Therapielinie ist (ca. 80 % aller Patientinnen) [9]. Dies spiegelt auch die Empfehlungen von nationalen und internationalen Leitlinien wider [2, 10]. Taxane sind in der metastasierten Situation nicht-taxanhaltigen Chemotherapien in Hinblick auf eine mögliche Verlängerung des Gesamtüberleben, der Zeit bis zur Progression und bezüglich der Tumoransprechrage überlegen. Dies konnte im Rahmen einer Cochrane-Metaanalyse von 28 Studien mit insgesamt 6871 Patientinnen einwandfrei nachgewiesen werden [11]. In den allermeisten dieser Studien (20 Studien) wurden Taxane als Erstlinienbehandlung verabreicht und in 21 Studien wurden anthrazyklin-naive Patientinnen behandelt. Entsprechend einer Beobachtung des PRAEGNAT-Registers sind etwa 50% der triple-negativen Patientinnen in der Erstlinie anthrazyklin-naiv [9].</p>	<p>werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung wie folgt analog beurteilt.</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m² Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m² KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m² KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m² KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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)
S.7	<p>Die Kombination von Paclitaxel mit einem Anthrazyklin ist obsolet, da Polychemotherapien in der fortgeschritten und damit inkurablen Situation in Hinblick auf die zu erwartende Toxizität vermieden werden sollten und nicht zu einem verlängerten Gesamt-Überleben führen [12]. Eine Polychemotherapie ist ausnahmsweise nur dann gerechtfertigt, wenn ein lebensbedrohlicher Remissionsdruck besteht; diese insgesamt seltenen Patientinnen waren jedoch von einer Teilnahme an der KEYNOTE-355 Studie ausgeschlossen. Zudem konnten Patientinnen, die noch nie mit einem Anthrazyklin behandelt worden waren, nur dann in die KEYNOTE-355 Studie eingeschlossen werden, wenn Anthrazykline kontraindiziert oder gemäß dem behandelnden Arzt nicht die beste Behandlungsoption waren. Durch die Möglichkeit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes wurde daher sichergestellt, dass im Kontrollarm eine Behandlung nach gültigem klinischem Standard erfolgte.</p>	<p>Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel geeignet sein können.</p> <p>In der vorgelegten Studie KEYNOTE 355 wurde sowohl nab-Paclitaxel als auch Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind. Die</p> <p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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)
	<p>Weiterhin führt das IQWiG auf, dass nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sei. Diese formal korrekte Anmerkung entspricht jedoch ebenfalls nicht der klinischen Realität. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen nab-Paclitaxel entweder explizit in der Erstlinientherapie oder inkludieren dieses in ihrer Empfehlung zu einer Taxantherapie [1, 2, 10].</p> <p>Ein wesentlicher Grund für den Einsatz von nab-Paclitaxel ist das deutlich reduzierte Risiko von allergischen Reaktionen, die beim Einsatz von Paclitaxel häufig aufträte. Paclitaxel ist schwer wasserlöslich und muss durch einen Lösungsvermittler (Cremophor) für die therapeutisch erforderlichen Konzentrationen in Lösung gebracht werden. Da Cremophor häufig zu allergieartigen Hypersensitivitätsreaktionen führt, ist eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten vor jeder Applikation obligat [13]. Nab-Paclitaxel (nanoparticle albumin bound</p>	<p>welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m² KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt.</p> <p>Für Paclitaxel finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie in der Fachinformation. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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)
	<p>paclitaxel) hingegen ist an Albumin Nanopartikel gebundenes Paclitaxel. Hierdurch entfällt die Notwendigkeit des Lösungsvermittlers. Entsprechend ist auch keine Prämedikation zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen erforderlich. Da nab-Paclitaxel im Vergleich zu Paclitaxel oder Docetaxel mindestens äquieffektiv ist, wird nab-Paclitaxel in der Erstlinientherapie regelmäßig eingesetzt [9, 14-18].</p> <p>Das IQWiG moniert, dass das in der KEYNOTE-355 Studie angewendete Taxan-Regime mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen sei und vermutet, dass Patientinnen mit diesem Dosisschema unterversorgt seien. Gemäß Zulassung wird Paclitaxel alle drei Wochen in einer Dosierung von 175 mg/qm verabreicht [13]. Nab-Paclitaxel ist in einer Dosierung von 260 mg/qm alle drei Wochen zugelassen [19]. Entgegen den Zulassungstexten werden sowohl Paclitaxel als auch nab-Paclitaxel in der klinischen Realität als wöchentliche Schemata verwendet. Hierbei haben</p>	<p>verwendet. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten.</p> <p>Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die wöchentliche Gabe akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Paclitaxel. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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)
	<p>sich sowohl durchgängige Regime etabliert als auch solche, bei denen in der letzten Woche eines 3- oder 4-wöchigen Behandlungszyklus keine Chemotherapie erfolgt. Der wöchentliche Einsatz von Paclitaxel wird besser vertragen und führt im Vergleich zu einer 3-wöchentlichen Gabe zu einem verbesserten Überleben, was in der metastasierten Situation in einer Metaanalyse aus 7 prospektiv randomisierten Studien gezeigt werden konnte [20]. Zudem führt die wöchentliche Gabe von Paclitaxel bereits beim frühen nodalpositiven Mammakarzinom zu einer Verbesserung des krankheitsfreien und des gesamten Überlebens [21]. Besonders Frauen mit triple-negativem Mammakarzinom profitieren von der wöchentlichen Applikation. Die wöchentliche Applikation von Nab-Paclitaxel ist in der metastasierten Situation effektiver als einer 3-wöchentlichen Taxantherapie mit Docetaxel [15].</p>	<p>Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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)
	<p>Die in der KEYNOTE-355 Studie verwendeten Dosierungen sind gängig, wobei das vom IQWiG angesprochen nab-Paclitaxel-Schema mit einer erhöhten Dosis von 125 mg/qm an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus aufgrund der erhöhten Toxizität (insb. Polyneuropathie) hauptsächlich beim adjuvanten und nicht beim metastasierten Mammakarzinom zum Einsatz kommt. Die Gesamtdosis war in der KEYNOTE-355 Studie sowohl beim Paclitaxel als auch beim nab-Paclitaxel höher als die jeweiligen Dosierungen gemäß Zulassung (für Paclitaxel 67,5 mg/qm pro Woche im Vergleich zu 58,33 mg/qm pro Woche und für nab-Paclitaxel 93,75 mg/qm pro Woche im Vergleich zu 86,66 mg/qm pro Woche), damit kann eine Untertherapie ausgeschlossen werden [7, 13, 19].</p> <p>Die genannten Einwände des IQWiG führen dazu, dass dieses den Zusatznutzen von Pembrolizumab als <i>nicht quantifizierbar</i> einschätzt. Wie von oben dargelegt, wurden in der KEYNOTE-355 Studie jedoch</p>	<p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p> <p><u>zur Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe a)</u></p> <p>Für die Bewertung liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich insgesamt keine relevanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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)
	<p>Vergleichstherapien gewählt, die der Behandlungsrealität entsprechen und aus ärztlicher Sicht als zweckmäßig anzusehen sind. Bei einem oberen Konfidenzintervall der Hazard-Ratio des Gesamt-Überlebens von 0,89 ist gemäß den Vorgaben des GBA von einem <i>erheblichen</i> Zusatznutzen auszugehen.</p>	<p>Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA einen beträchtlicher Zusatznutzen fest.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><u>zur Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe b)</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>

Referenzen

1. Cardoso, F., E. Senkus, A. Costa, E. Papadopoulos, M. Aapro, F. Andre, N. Harbeck, B. Aguilar Lopez, C.H. Barrios, J. Bergh, L. Biganzoli, C.B. Boers-Doets, M.J. Cardoso, L.A. Carey, J. Cortes, G. Curigliano, V. Dieras, N.S. El Saghir, A. Eniu, L. Fallowfield, P.A. Francis, K. Gelmon, S.R.D. Johnston, B. Kaufman, S. Koppikar, I.E. Krop, M. Mayer, G. Nakigudde, B.V. Offersen, S. Ohno, O. Pagani, S. Paluch-Shimon, F. Penault-Llorca, A. Prat, H.S. Rugo, G.W. Sledge, D. Spence, C. Thomssen, D.A. Vorobiof, B. Xu, L. Norton and E.P. Winer. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)dagger. *Ann Oncol*, 2018. 29(8): p. 1634-1657.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
3. Taran, F.-A., P. Fasching, B. Volz, J. Huober, O. F. H. Kolberg, P. Hadji, H. Tesch, L. Haeberle, J. Ettl, M. Lux, A. Hartkopf, D. Lueftner, M. Wallwiener, V. Müller, M. Beckmann, E. Belleville, P. Wimberger, C. Hielscher, M. Geberth, N. Fersis, W. Abenhardt, C. Kurbacher, R. Wuerstlein, C. Thomssen, M. Untch, W. Janni, T. Fehm, D. Wallwiener, S. Brucker and A. Schneeweiss. Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2017. P5-21-09.
4. Robson, M., S.A. Im, E. Senkus, B. Xu, S.M. Domchek, N. Masuda, S. Delaloge, W. Li, N. Tung, A. Armstrong, W. Wu, C. Goessl, S. Runswick and P. Conte. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2017. 377(6): p. 523-533.
5. Bardia, A., I.A. Mayer, L.T. Vahdat, S.M. Tolaney, S.J. Isakoff, J.R. Diamond, J. O'Shaughnessy, R.L. Moroosse, A.D. Santin, V.G. Abramson, N.C. Shah, H.S. Rugo, D.M. Goldenberg, A.M. Sweidan, R. Iannone, S. Washkowitz, R.M. Sharkey, W.A. Wegener and K. Kalinsky. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380(8): p. 741-751.
6. Denkert, C., G. von Minckwitz, S. Darb-Esfahani, B. Lederer, B.I. Heppner, K.E. Weber, J. Budczies, J. Huober, F. Klauschen, J. Furlanetto, W.D. Schmitt, J.U. Blohmer, T. Karn, B.M. Pfitzner, S. Kummel, K. Engels, A. Schneeweiss, A. Hartmann, A. Noske, P.A. Fasching, C. Jackisch, M. van Mackelenbergh, P. Sinn, C. Schem, C. Hanusch, M. Untch and S. Loibl. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*, 2018. 19(1): p. 40-50.
7. Cortes, J., D.W. Cescon, H.S. Rugo, Z. Nowecki, S.A. Im, M.M. Yusof, C. Gallardo, O. Lipatov, C.H. Barrios, E. Holgado, H. Iwata, N. Masuda, M.T. Otero, E. Gokmen, S. Loi, Z. Guo, J. Zhao, G. Aktan, V. Karantza, P. Schmid and K.-. Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*, 2020. 396(10265): p. 1817-1828.
8. Rugo, H., J. Cortés, D.W. Cescon, S. Im, M.M. Yusof, C. Gallardo, O. Lipatov, C.H. Barrios, J. Perez-Garcia, H. Iwata, N. Masuda, M.T. Otero, E. Gokmen, S. Loi, Z. Guo, X. Zhou, V.

- Karantza, W. Pan and P. Schmid. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. *Ann Oncol*, 2021. 32(suppl_5): p. LBA16.
9. Brucker, S., J. Ettl, P. Fasching, T. Fehm, P. Hadji, A. Hartkopf, W. Janni, H.C. Kolberg, D. Lüftner, M.P. Lux, V. Müller, F. Overkamp, A. Schneeweiss, F.-A. Taran, H. Tesch, D. Wallwiener and M. Wallwiener. PRAEGNANT - Annual Report. 2019.
 10. Thill, M., C. Jackisch, W. Janni, V. Muller, U.S. Albert, I. Bauerfeind, J. Blohmer, W. Budach, P. Dall, I. Diel, P.A. Fasching, T. Fehm, M. Friedrich, B. Gerber, V. Hanf, N. Harbeck, J. Huober, C. Kolberg-Liedtke, H.H. Kreipe, D. Krug, T. Kuhn, S. Kummel, S. Loibl, D. Luftner, M.P. Lux, N. Maass, V. Mobus, M. Muller-Schimpfle, C. Mundhenke, U. Nitz, K. Rhiem, A. Rody, M. Schmidt, A. Schneeweiss, F. Schutz, H.P. Sinn, C. Solbach, E.F. Solomayer, E. Stickeler, C. Thomssen, M. Untch, F. Wenz, I. Witzel, A. Wockel and N. Ditsch. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)*, 2019. 14(4): p. 247-255.
 11. Ghersi, D., M.L. Willson, M.M. Chan, J. Simes, E. Donoghue and N. Wilcken. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(6): p. CD003366.
 12. Dear, R.F., K. McGeechan, M.C. Jenkins, A. Barratt, M.H. Tattersall and N. Wilcken. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(12): p. CD008792.
 13. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml. 2016.
 14. Gradishar, W.J., S. Tjulandin, N. Davidson, H. Shaw, N. Desai, P. Bhar, M. Hawkins and J. O'Shaughnessy. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(31): p. 7794-803.
 15. Gradishar, W.J., D. Krasnojon, S. Cheporov, A.N. Makhson, G.M. Manikhas, A. Clawson and P. Bhar. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(22): p. 3611-9.
 16. Gradishar, W.J., D. Krasnojon, S. Cheporov, A.N. Makhson, G.M. Manikhas, A. Clawson, P. Bhar, J.R. McGuire and J. Iglesias. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer*, 2012. 12(5): p. 313-21.
 17. Untch, M., C. Jackisch, A. Schneeweiss, S. Schmatloch, B. Aktas, C. Denkert, C. Schem, H. Wiebringhaus, S. Kummel, M. Warm, P.A. Fasching, M. Just, C. Hanusch, J. Hackmann, J.U. Blohmer, K. Rhiem, W.D. Schmitt, J. Furlanetto, B. Gerber, J. Huober, V. Nekljudova, G. von Minckwitz and S. Loibl. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol*, 2019. 37(25): p. 2226-2234.
 18. Luhn, P., S.Y. Chui, A.F. Hsieh, J. Yi, A. Mecke, P.S. Bajaj, W. Hasnain, A. Falgas, T.G. Ton and A.W. Kurian. Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer. *J Comp Eff Res*, 2019. 8(14): p. 1173-1185.

19. Celgene. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml. 2019.
20. Mauri, D., K. Kamposioras, L. Tsali, M. Bristianou, A. Valachis, I. Karathanasi, C. Georgiou and N.P. Polyzos. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2010. 36(1): p. 69-74.
21. Sparano, J.A., F. Zhao, S. Martino, J.A. Ligibel, E.A. Perez, T. Saphner, A.C. Wolff, G.W. Sledge, Jr., W.C. Wood and N.E. Davidson. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(21): p. 2353-60.

5.3 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	9. März 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Mammakarzinom), Nr. 1289, A21-145, Version 1.0, Stand: 11.02.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den „Programmed cell death-1“(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (1).</p> <p>Pembrolizumab ist u. a. zugelassen in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierten, nicht resezierbaren oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben (1).</p> <p>Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab in o. g. Indikation bewertet.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie</p> <table border="1" data-bbox="331 711 1205 1166"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 711 887 799">Indikation</th> <th data-bbox="887 711 1205 799">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 799 887 1166">erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidiviertem, nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren („Combined Positive Score“ [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben^b</td> <td data-bbox="887 799 1205 1166">Eine Anthrazyklin- und/ oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel^c</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidiviertem, nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren („Combined Positive Score“ [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben ^b	Eine Anthrazyklin- und/ oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidiviertem, nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren („Combined Positive Score“ [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben ^b	Eine Anthrazyklin- und/ oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierender, inoperabler Erkrankung, die isoliert vorliegt, d. h. ohne Nachweis von Fernmetastasen, zum einen eine Strahlentherapie als etwaige kurative Option nicht in Betracht kommt und zum anderen Maßnahmen mit dem Ziel einer Operabilität zu erreichen, z. B. neoadjuvante Therapie, falls eine solche angezeigt ist, ausgeschöpft worden sind.</p> <p>c. Der pU wählt Paclitaxel und nab-Paclitaxel aus. CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	
	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>Es wurde die zulassungsrelevante Studie KEYNOTE-355 eingeschlossen (2). Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie der Phase III zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (P+CHEM) gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (CHEM). Die Chemotherapie war dabei jeweils eine Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Verwendung von Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin. Es wird nur eine Teilpopulation betrachtet, da Gemcitabin/Carboplatin nicht von der ZVT umfasst ist. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In die Studie KEYNOTE-355 wurden insgesamt 847 Patientinnen mit ECOG 0–1 eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit P+CHEM (N = 566) oder CHEM (N = 281) zugeteilt.</p> <p>Koprimäre Endpunkte der Studie KEYNOTE-355 waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und der visuellen Analogskala (VAS) EQ-5D) sowie zur Sicherheit und zu den unerwünschten Ereignissen (UE).</p> <p>Durch die Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 kommt es zu einer Selektion von Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand.</p> <p>Ferner gibt es Unsicherheiten bezüglich der verabreichten Chemotherapie.</p> <p>Die Einschlusskriterien der Studie Keynote-355 können nicht verhindern, dass auch Patientinnen mit Eignung für eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie in die Studie eingeschlossen wurden. In der Gruppe mit CPS > 10 waren 40 % nicht (neo)adjuvant vorbehandelt. Es wird vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) nicht dargelegt, dass bei keiner dieser <i>de novo</i> metastasierten Patientinnen eine Anthrazyklintherapie möglich war.</p>	<p>dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 dargestellt.</p> <p>Diese Studien wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt und werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung wie folgt analog beurteilt.¹</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m² Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m² KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m² KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m² KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die</p>

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie nicht zugelassen, die Zulassung besteht erst nach Fehlschlagen der Erstlinientherapie, wenn eine standardgemäße Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. Das IQWiG akzeptiert (IQWiG Dossierbewertung S. 4), dass nab-Paclitaxel auch an Stelle von Paclitaxel eingesetzt werden könne, geht jedoch nicht auf die Unsicherheit bezüglich der Äquivalenzdosis ein. Die FDA (U.S. Food & Drug Administration) empfahl für Paclitaxel eine Dosis von 175 mg/m² q3w, für nab-Paclitaxel eine Dosis von 260 mg/m² q3w, was einer um 49 % höheren Dosis entspricht (3); bei wöchentlicher Gabe der Taxane wird eine höhere Dosisintensität toleriert und angewandt. Die gewählte nab-Paclitaxel-Dosis von 100 mg/m² q3/4w (Dosisintensität 75 mg/m²/w) führt zu einer Untertherapie. Niedrig dosiertes nab-Paclitaxel ist keine eta-blierte Erstlinientherapie metastasierter Mammakarzinome. Auch die Paclitaxeldosis ist niedrig angesetzt, was vom IQWiG als vermutliche Unterversorgung im Vergleichsarm bewertet wird (IQWiG Dossierbewertung S. 6). Eine Übertragbarkeit auf die Versorgung ist durch die zu niedrigen Taxandosen eingeschränkt.</p> <p>Die Darstellung der Folgetherapien zum Datenschnitt vom 11.12.2019 (Modul 4B, Anhang G, S. 102–103) belegt bei nur 53 % der Kontrollarmpatientinnen und 48 % der Prüfarmpatientinnen eine systemische Folgetherapie. Es erfolgte kein Crossover.</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes Sicherheit als „mediane Zeit bis zum Ereignis“ für das Auftreten von UE ist nicht zielführend. Für die klinische Bewertung der Toxizität sind primär die kumulativen Inzidenzen der UE in den beiden Therapiearmen</p>	<p>Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel geeignet sein können.</p> <p>In der vorgelegten Studie KEYNOTE 355 wurde sowohl nab-Paclitaxel als auch Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind. Die</p> <p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4B, Anhang G, S. 102–103	wichtig. Insbesondere bei der Beurteilung von Checkpoint-Inhibitoren führt diese Operationalisierung zu einer sehr hohen Verzerrung, da bekannt ist, dass viele der Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren, wie die typischen immunvermittelten UE, erst verzögert auftreten. Aus diesem Grund werden von der AkdÄ für die Beurteilung des Endpunktes Sicherheit nur die kumulativen Inzidenzen herangezogen.	<p>welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m² KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt.</p> <p>Für Paclitaxel finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie in der Fachinformation. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die wöchentliche Gabe akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Paclitaxel. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>
	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: P+CHEM 29,7 vs. CHEM 16,1 (Hazard Ratio (HR) 0,56; p = 0,05) 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit zeigt sich für den Endpunkt OS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von P+CHEM im Vergleich zu CHEM.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Symptomatik und Gesundheitszustand</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö Für die Skala „Diarrhö“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von P+CHEM im Vergleich zu CHEM. • Symptome im Brustbereich Für die Skala „Symptome im Brustbereich“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von P+CHEM im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. <p>Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ und für die Skala „Sexueller Genuss“ lagen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Sicherheit (kumulative Inzidenzen)</p> <p><u>UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • P+CHEM 97,9 % vs. CHEM 95,7 % <p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • P+CHEM 29,5 % vs. CHEM 14,9 % <p><u>Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3+)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • P+CHEM 64,2 % vs. CHEM 48,9 % 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Immunvermittelte SUE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • P+CHEM 4,2 % vs. CHEM 0 % <p><u>Immunvermittelte schwere UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • P+CHEM 8,4 % vs. CHEM 0 % <p><u>Diarrhö</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • P+CHEM 43,2 % vs. CHEM 14,9 % <p><u>Dysgeusie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • P+CHEM 12,6 % vs. CHEM 0 % <p>Basierend auf diesen kumulativen UE-Inzidenzen wird sichtbar, dass sowohl mehr als auch mehr schwere und schwerwiegende UE im P+CHEM-Arm auftraten und dieser somit toxischer war.</p> <p>Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ lagen keine verwertbaren Daten vor.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aufgrund von den genannten Schwächen der Studie wird dem IQWiG zugestimmt, dass allenfalls ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.</p> <p>Es besteht ein OS-Vorteil für P+CHEM. Diese Kombination ist jedoch toxischer als die alleinige Chemotherapie. Es besteht trotzdem in der Zusammenschau ein Zusatznutzen für P+CHEM in dieser Indikation. Die AkdÄ stimmt insgesamt der Bewertung des IQWiG zu, dass</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe a)</u></p> <p>Für die Bewertung liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser Zusatznutzen jedoch aufgrund der hohen Unsicherheit allerdings nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Es bestehen Parallelen zum im Jahr 2020 abgeschlossenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu Atezolizumab/nab-Paclitaxel (IMpassion 130-Studie, (4): Das Problem der niedrigen nab-Paclitaxel-Dosis (100 mg/m² q3/4w) wurde in der Anhörung und in der Begründung des G-BA-Beschlusses kritisch diskutiert (5;6).</p> <p>In der Folgestudie Impassion131 (7) wurde bei sonst ähnlichem Design Paclitaxel 90 mg/m² q3/4w anstelle von nab-Paclitaxel angewandt – darunter ergab sich weder für das PFS noch für das OS (HR 1,12) ein Vorteil. Dies führte durch den pU zum Rückzug dieser Atezolizumab-Zulassung in den USA (8).</p> <p>Aus den dargestellten Gründen sieht die AkdÄ für Pembrolizumab in der vorliegenden Indikation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf drei Jahre. Zudem empfiehlt die AkdÄ die Vorlage weiterer klinischer Daten, um den Zusatznutzen von Pembrolizumab in dieser Indikation zu festigen.</p>	<p>Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich insgesamt keine relevanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA einen beträchtlicher Zusatznutzen fest. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><u>zur Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe b)</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidiviertem, nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe a)</u></p> <p>Für die Bewertung liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhalten haben. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf drei Jahre.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich insgesamt keine relevanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA einen beträchtlicher Zusatznutzen fest. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><u>Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe b)</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 25 mg/ml Kozenrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Oktober 2021.
2. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020; 396: 1817-1828.
3. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al.: Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 313-321.
4. Emens LA, Adams S, Barrios CH et al.: First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2021; 32: 983-993.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom), Nr. 860, A19-81, Version 1.0, Stand: 20.12.2019: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Atezolizumab/Atezolizumab-IE.pdf> (letzter Zugriff: 25.02.2022). Berlin, Stand: 23. Januar 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6471/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-470_TrG.pdf (letzter Zugriff: 25.02.2022). Berlin, 2. April 2020.
7. Miles D, Gligorov J, Andre F et al.: Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 994-1004.
8. Genentech withdraws breast cancer indication from tecentriq: <https://www.breastcancer.org/research-news/genentech-withdraws-breast-cancer-indication-from-tecentriq>. Letzter Zugriff: 25. Februar 2022.

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.

Datum	03. März 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab A21-145
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Pembrolizumab (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A21-145 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare, aber behandelbare Erkrankung [1]. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität (QoL) [1].</p> <p>Speziell das triple-negative Mammakarzinom (TNBC), welches negativ für den Östrogenrezeptor (ER), den Progesteronrezeptor (PR) und den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) ist, hat eine ungünstige Prognose mit einer medianen objektive Ansprechrate (ORR) von 23%, einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 5,4 Monate und ein Gesamtüberleben (OS) von 17,5 Monaten, wenn es mit einer Chemotherapie behandelt wird [2]. Das TNBC führt daher zu einer relevanten wirtschaftlichen und humanitären Belastung der betroffenen Frauen und deren Familien und auch des Gesundheitswesens, da meist jüngere Frauen betroffen sind [3].</p> <p>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</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als bei anderen molekularen Subtypen, welches für eine erhöhte Immunogenität spricht [4]. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass sowohl Transkripte von Immunzellen als auch tumor-infiltrierende Lymphozyten (TILs) ihren stärksten prognostischen und prädiktiven Einfluss bei TNBC haben [5–9].</p> <p>Die Rolle des Immunsystems beim Mammakarzinom ist janusköpfig. 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, regulatorische 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) [10]. Um eine Zerstörung von Krebszellen durch das Immunsystem zu erreichen, müssen verschiedene Stadien schrittweise durchlaufen werden, die zusammengefasst als Krebs-Immunzell-Zyklus bezeichnet werden [11].</p> <p>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 Immunreaktionen dienen. Der derzeit beim Mammakarzinom relevanteste immunologische Kontrollpunkt ist PD-1/PD-L1 [12]. Durch die Reaktion von PD-1 auf T-Zellen mit PD-L1, das sowohl auf T-Zellen als auch auf Tumorzellen exprimiert werden kann, kommt es zur Hemmung der T-Zell vermittelten Immunität gegen den Tumor. Durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern, sogenannten Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICPi), die PD-1 (z.B. Pembrolizumab) oder PD-L1 (z.B. Atezolizumab) blockieren, kommt es zum „Lösen der Bremse“ des Immunsystems und dadurch zu gesteigerter Aktivität des Immunsystems gegen den Tumor. Die Monoaktivität von ICPi wie Atezolizumab war in Phase-I-Studien beim fortgeschrittenen und ausgedehnt vorbehandelten triple-negativen Mammakarzinom</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>überschaubar [9, 10]. Die Effektivität kann allerdings durch Hinzunahme einer Chemotherapie oder bei Patientinnen mit weniger Vortherapien deutlich gesteigert werden. Tatsächlich hat der ICPi Atezolizumab kombiniert mit nanopartikel-albumin-bound(nab)-Paclitaxel in der Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen und PD-L1-positiven TNBC das Überleben statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert [13] .</p> <p>Das begrüßenswerte Ziel des vorliegenden IQWiG Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens des ICPi Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als Erstlinientherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit einem triple-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PD-L1 Combined Positive Score (CPS) $\geq 10\%$.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG nennt als Ziel die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem triple-negativen Mammakarzinom mit einem PD-L1 Combined Positive Score (CPS) $\geq 10\%$ im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A21-145):</i></p> <p>Fragestellung</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (im Folgenden als Pembrolizumab + Chemotherapie bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) mit Programmed-Death-Ligand-1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 dargestellt.</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>				
	<p>Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie</p> <table border="1" data-bbox="297 571 1243 1045"> <thead> <tr> <th data-bbox="297 571 857 603">Indikation</th> <th data-bbox="857 571 1243 603">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="297 603 857 762">erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben^b</td> <td data-bbox="857 603 1243 762">Eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel^c</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen mit lokal rezidivierender, inoperabler Erkrankung, die isoliert vorliegt, d. h. ohne Nachweis von Fernmetastasen, zum einen eine Strahlentherapie als etwaige kurative Option nicht in Betracht kommt und zum anderen Maßnahmen mit dem Ziel eine Operabilität zu erreichen, z. B. neoadjuvante Therapie, falls eine solche angezeigt ist, ausgeschöpft worden sind</p> <p>c. der pU wählt Paclitaxel und nab-Paclitaxel aus</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p>Die randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III Studie KEYNOTE-355 bestätigte die klinische Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie als Erstlinientherapie in einer Kohorte von insgesamt 847 Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden in einem 2:1 Verhältnis entweder in den experimentellen Arm (Pembrolizumab kombiniert mit</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben ^b	Eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c	<p>Diese Studien wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt und werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung wie folgt analog beurteilt.¹</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m² Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m² KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m² KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m² KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben ^b	Eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c					

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Chemotherapie) oder in den Placeboarm (Chemotherapie + Placebo) randomisiert. Als Chemotherapien wurden entweder nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Carboplatin/ Gemcitabin verwendet. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben (OS). Die Ergebnisse zeigten bei PD-L1 CPS $\geq 10\%$ ein signifikant verlängertes PFS durch die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Chemotherapie: das PFS lag bei 9,7 Monaten im experimentellen Arm im Vergleich zu 5,6 Monaten im Placebo-Arm (Hazard Ratio [HR] 0,65; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,49–0,86; $P=0,0012$). Die Raten behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse \geq Grad 3 betragen 68% in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe und 67 % in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe [14]. In einer aktuellen Asuswertung konnte von Rugo et al. gezeigt werden, dass Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei CPS ≥ 10 auch das mediane 2-Jahres OS signifikant von 16,1 auf 23,0 Monate verlängerte (HR 0,73; 95% KI 0,55-0,95; $P= 00093$) [15].</p> <p><i>Das IQWiG akzeptiert Anthrazykline und Taxane als zweckmäßige Vergleichstherapie, argumentiert allerdings bezüglich nab-Paclitaxel zulassungsgetrieben und leitet daraus eine Unsicherheit bezüglich der Beurteilung des Zusatznutzens ab.</i></p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anthrazyklin- und / oder Taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel festgelegt. Der pU benennt zwar die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, zieht aber neben Paclitaxel</p>	<p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel geeignet sein können.</p> <p>In der vorgelegten Studie KEYNOTE 355 wurde sowohl nab-Paclitaxel als auch Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind. Die Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>auch nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie heran. Nab-Paclitaxel ist jedoch nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zugelassen. Die Zulassung von nab-Paclitaxel umfasst lediglich die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Erwachsenen, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt ist. Der G-BA weist darauf hin, dass nab-Paclitaxel nur dann als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, wenn im Dossier anhand von geeigneten klinischen Studien nachgewiesen wird, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel ist. Der pU bezieht sich hierzu auf Daten aus Studien, die bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung zum Wirkstoff Atezolizumab vorgelegt wurden. Darüber hinaus legt der pU keine neue Evidenz zur Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel mit einem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan vor. Wie in der Nutzenbewertung zu Atezolizumab im Detail erläutert, sind die vorgelegten</p>	<p>vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m² KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Studien nicht ausreichend, um zu zeigen, dass nab-Paclitaxel im Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem Taxan ist, das im Anwendungsgebiet der Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in der Erstlinie zugelassen ist. Anders als bei der Nutzenbewertung von Atezolizumab, bei der als Komparator ausschließlich nab-Paclitaxel eingesetzt wurde, werden in der vorliegenden Situation in der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 355 sowohl Paclitaxel als auch nab-Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen zum Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind. Die hieraus resultierende Unsicherheit wird jedoch bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p>In der inkurablen Erkrankungssituation des metastasierten Mammakarzinoms konnte in einer Cochrane-Metaanalyse von 12 Studien mit 2317 Patientinnen nachgewiesen werden, dass eine Kombinationschemotherapie verglichen mit einer sequentiellen Chemotherapie zwar die Ansprechraten erhöht, nicht aber zu einem verlängerten OS führt. Das PFS war durch die sequentielle Applikation verlängert [16]. In einer weiteren Cochrane-Metaanalyse von 28 Studien mit insgesamt 6871 Patientinnen zeigten Taxane beim metastasierten Mammakarzinom, verglichen mit einer nicht-taxanhaltigen Chemotherapie, sowohl ein verlängertes PFS als auch OS [17]. Aus diesen Gründen ist eine taxanhaltige sequentielle Chemotherapie ein akzeptierter und oft eingesetzter Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms, wenn eine Chemotherapie indiziert ist [1, 18, 19]. In der wichtigen Frage, ob eine (nicht offiziell zugelassene) wöchentliche Taxangabe eine vergleichbare</p>	<p>Für Paclitaxel finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie in der Fachinformation. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten.</p> <p>Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die wöchentliche Gabe akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten, welche sich zu</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Effektivität mit der offiziell zugelassenen 3-wöchentlichen Gabe hat, konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass die ORR von Paclitaxel bei der 3-wöchentlichen Gabe zwar höher war, die wöchentliche Applikation allerdings zu einem verlängerten Gesamtüberleben (HR 0,78; 95% KI 0,67–0,89; P = 0,001) und einem günstigeren Nebenwirkungsprofil führte. Bei Docetaxel fand sich ein solcher Zusammenhang allerdings nicht. Aus diesen Gründen ist eine wöchentliche Therapie mit Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom die bevorzugte Option und weltweiter Standard [20]. Diese Überlegenheit einer wöchentlichen Paclitaxelgabe zeigte sich auch in einer großen Phase-III Studie beim frühen Mammakarzinom bei 4950 nodal-positiven Patientinnen mit einem verlängerten Überleben (Odds Ratio [OR] 1,32; P=0,01) [21]. Bei einer Auswertung dieser Phase-III Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit war dieser Effekt am stärksten bei TNBC ausgeprägt [22]. Aus diesen Gründen ist eine wöchentliche Taxangabe akzeptierter leitliniengerechter Standard beim Mammakarzinom, auch wenn Paclitaxel lediglich in der 3-wöchentlichen Applikation zugelassen ist. Eine Zulassungserweiterung bei einer bereits generisch verfügbaren Chemotherapie ist nicht zu erwarten.</p> <p>Paclitaxel muss mit dem Lösungsvermittler Cremophor eingesetzt werden. Dies kann zu einem gesteigerten Nebenwirkungsprofil führen und erfordert eine obligate Prämedikation mit Kortikosteroiden [23]. nab-Paclitaxel benötigt kein Cremophor und hat in der 3-wöchentlichen Gabe im direkten Vergleich beim metastasierten Mammakarzinom eine höhere Aktivität als konventionelles Paclitaxel [24]. Dies hat international zu einer Zulassung für 3-wöchentliches nab-Paclitaxel ab der zweiten Therapielinie geführt. Basierend auf den oben</p>	<p>Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Paclitaxel. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund,</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>genannten ermutigenden Ergebnissen von Therapieoptimierungsstudien für eine wöchentliche Taxangabe wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie nab-Paclitaxel wöchentlich mit Docetaxel alle 3 Wochen verglichen und zeigte hier bereits in der Erstlinientherapie ein höheres Ansprechen sowie ein verlängertes PFS bei günstigerem Nebenwirkungsprofil [25]. Weiterhin zeigte wöchentliches nab-Paclitaxel im Vergleich zu wöchentlichem konventionellen Paclitaxel in einer neoadjuvanten Phase-III-Studie beim frühen Mammakarzinom eine signifikant verbesserte Rate an pathologischer Komplettremission (38% vs. 29%) sowie ein verlängertes erkrankungsfreies Überleben (HR 0,66; 95% KI 0,51-0,86; P=0,002) [26, 27]. In Subgruppenanalysen fand sich diese Überlegenheit insbesondere bei Patientinnen mit einem TNBC.</p> <p>Auch wenn eine formale Zulassung sowohl für konventionelles Paclitaxel als auch für nab-Paclitaxel nur für die 3-wöchentliche Gabe beim Mammakarzinom vorliegt, spricht die Evidenz aus zahlreichen Therapieoptimierungsstudien und der klinische Alltag für eine überlegene Wirksamkeit und geringere Toxizität der wöchentlichen Taxangabe. Außerdem spricht die umfangreiche prospektive randomisierte Evidenz eindeutig dafür, dass nab-Paclitaxel in keiner Weise weniger wirksam als konventionelles wöchentliches Paclitaxel ist, sondern im Gegenteil, gerade bei Patientinnen mit einem TNBC dem herkömmlichen Paclitaxel überlegen ist. Zudem sind die meisten TNBC Patientinnen in Deutschland heute bereits adjuvant oder neoadjuvant mit Paclitaxel vorbehandelt, so dass der Wechsel des Taxans bei einem Taxan-Rechallenge in der Erstlinie beim metastasierten</p>	<p>der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 Verfo festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p> <p><i>Patientengruppe a)</i></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Mammakarzinom aus Gesichtspunkten von Effektivität und Toxizität sinnvoll ist.</p> <p>Daher können wir die Ansicht des IQWiG, dass eine aus dem Einsatz von nab-Paclitaxel resultierende Unsicherheit bei der Ableitung des Zusatznutzens besteht, nicht nachvollziehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Unsicherheit bei der Ableitung des Zusatznutzens kann nicht nachvollzogen werden.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der Studie KEYNOTE 355 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In der Kategorie Morbidität ergibt sich innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
		<p>Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. In der Gesamtbetrachtung wird hinsichtlich der Morbidität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.</p> <p>In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor. In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.</p> <p>Insgesamt liegen ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben, keine relevanten Unterschiede in der Morbidität und Lebensqualität, keine relevanten</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
		<p>Unterschiede in den Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen und im Detail Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bezüglich der Nebenwirkungen wird insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird im vorliegenden Fall in Abwägung der beschriebenen Unsicherheiten und der Größe des Effektes beim Gesamtüberleben eine Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens vorgenommen. Für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel bei Erwachsenen mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, wird ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 355 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
		<p>Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet, da in beiden Behandlungsarmen ein stark sinkender und zwischen den Behandlungsarmen ein stark differenzieller Rücklauf der jeweiligen Fragebögen vorlag.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von den Komparatoren nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel und Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die 3-wöchentliche Gabe gefolgt von 1-wöchiger Therapiepause akzeptabel sein.</p> <p>Eine weitere Unsicherheit besteht hinsichtlich der Frage, inwiefern bzw. für welchen Anteil der in die Studie KEYNOTE 355 eingeschlossenen Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
		<p>Patienten in der Versorgungsrealität auch eine Anthrazyklin-haltige Kombinationstherapie in Betracht kommen könnte.</p> <p>Demzufolge wird in der Gesamtbetrachtung die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><i>Patientengruppe b)</i></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Studienpool und Studiendesign</p> <p><i>Das IQWiG berücksichtigt nur eine Teilpopulation der KEYNOTE-355 Studie und sieht die gewählte Dosis der Taxane als Unsicherheit für die Abschätzung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen,</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Studienpool und Studiendesign</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 355 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Chemotherapie war dabei jeweils eine Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Verwendung von Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin. Es wird nur eine Teilpopulation betrachtet, da Gemcitabin/Carboplatin nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist. Für den Interventionsarm liegen daher keine Daten für die Kombination von Pembrolizumab mit weiteren zugelassenen Chemotherapie-Kombinationspartnern vor.</p> <p>In die Studie konnten erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC eingeschlossen werden, die zuvor noch keine Chemotherapie für dieses Krankheitsstadium erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten</p>	<p>dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 dargestellt.</p> <p>Diese Studien wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt und werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung wie folgt analog beurteilt.²</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierendem Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m²</p>

² Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>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.</p> <p>Patientinnen und Patienten sollten nur dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine Behandlung mit Anthrazyklinen bereits (neo)adjuvant erfolgt war, außer wenn eine Kontraindikation gegen Anthrazykline vorlag oder gemäß ärztlicher Einschätzung Anthrazykline als Behandlungsoption nicht geeignet waren. Patientinnen und Patienten mit de novo metastasiertem TNBC konnten eingeschlossen werden, wenn eine Kontraindikation vorlag oder gemäß ärztlicher Einschätzung Anthrazykline als Behandlungsoption nicht geeignet waren.</p> <p>Vor Randomisierung war die Bestimmung der PD-L1 Expression des Tumorgewebes notwendig. Die Patientinnen und Patienten wurden jedoch unabhängig von der PD-L1-Expression in die Studie eingeschlossen.</p>	<p>Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m² KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m² KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m² KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>In die Studie KEYNOTE 355 wurden insgesamt 847 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie (N = 566) oder Placebo + Chemotherapie (N = 281) zugeteilt.</p> <p>Die Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel wurden sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus in der Dosierung von 90 bzw. 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF) appliziert. Für eine Kombinationstherapie stimmen diese Dosierungen weitgehend mit Leitlinien-Empfehlungen überein. Unsicherheiten, die sich aufgrund der verwendeten Dosierungen von Paclitaxel und nab-Paclitaxel in der Monotherapie ergeben, sind weiter unten im Abschnitt zur relevanten Teilpopulation beschrieben.</p> <p>Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 355 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).</p> <p>Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 355</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pU Daten und Analysen zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 355 vor. Diese Teilpopulation umfasst alle Patientinnen und Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumoren mit einem CPS ≥ 10 aufweisen und die einer Chemotherapie mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vor Randomisierung zugewiesen wurden. Das Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert, ist jedoch mit verschiedenen Unsicherheiten verbunden. Diese Unsicherheiten, sowie deren Auswirkungen für die vorliegende Nutzenbewertung, werden im Folgenden näher beschrieben.</p>	<p>Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel geeignet sein können.</p> <p>In der vorgelegten Studie KEYNOTE 355 wurde sowohl nab-Paclitaxel als auch Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind. Die</p> <p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p><i>PD-L1 Status</i></p> <p>Für die Fragestellung sind entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab + Chemotherapie ausschließlich Patientinnen und Patienten relevant, die PD-L1-exprimierende Tumore mit einem CPS ≥ 10 aufweisen. Die Einschränkung der Population auf Patientinnen und Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumore mit einem CPS ≥ 10 aufweisen, ist demnach sachgerecht.</p>	<p>eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m² KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt.</p> <p>Für Paclitaxel finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie in der Fachinformation. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> <u><i>Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel und Paclitaxel</i></u></p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel festgelegt.</p> <p>Der pU wählt Paclitaxel und nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie. Für nab-Paclitaxel weist der G-BA darauf hin, dass nab-Paclitaxel nur dann als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, wenn im Dossier anhand von geeigneten klinischen Studien nachgewiesen wird, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel ist. Der pU legt hierfür keine ausreichende Evidenz vor. Dennoch wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator akzeptiert. Dies ist darin begründet, dass – anders als bei der Nutzenbewertung von Atezolizumab – in der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 355 sowohl Paclitaxel als auch nab-Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt werden und sich in der vom pU vorgelegten Teilpopulation in den Subgruppen-Analysen zum Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) im Wesentlichen keine relevanten Effektmodifikationen zeigen, sodass in diesem Fall von einer Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel zu dem in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan Paclitaxel ausgegangen werden kann. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Die verbleibende Unsicherheit wird jedoch bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>	<p>Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die wöchentliche Gabe akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Paclitaxel. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p><u>Unsicherheiten hinsichtlich der Dosierung von Paclitaxel und nab-Paclitaxel in der Monotherapie</u></p> <p>In der Fachinformation finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Das in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierungsschema von 90 mg/m² KOF an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus findet sich nur als Dosierungsschema in einer Kombinationstherapie. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass der deutliche Effekt, der sich für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt, einzig auf eine Unterversorgung im Vergleichsarm zurückzuführen ist.</p> <p>Das in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierungsschema von 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus erscheint für die Monotherapie ebenfalls niedrig angesetzt. In den Leitlinien wird vorwiegend auf eine Dosierung von nab-Paclitaxel von 125 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus verwiesen.</p> <p>Insgesamt werden die Daten zur Bewertung herangezogen, aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich einer Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und wie groß die Auswirkung dieser Unterversorgung wäre, lässt sich das Ausmaß beispielsweise eines Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.</p>	<p>Patientinnen und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p><u><i>Fehlende Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Anthrazyklin-Therapie unklar</i></u> Paclitaxel ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder für die eine solche Therapie nicht in Frage kommt. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Auf Basis der vorgelegten Charakteristika der relevanten Teilpopulation, kann diese Frage nicht beantwortet werden. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre. Die hieraus resultierende Unsicherheit wird bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p><u><i>Zusammenfassung</i></u> Insgesamt wird die vom pU vorgelegte Teilpopulation (Patientinnen und Patienten, die PD-L1 exprimierende Tumore mit einem CPS ≥ 10 aufweisen und die einer Chemotherapie mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vor Randomisierung zugewiesen wurden) zur Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel und Paclitaxel, der Unterversorgung im Vergleichsarm sowie einer fehlenden Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Anthrazyklinen ist die Aussagesicherheit jedoch eingeschränkt. Daher können zum einen unabhängig von Verzerrungsaspekten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden und zum anderen lässt sich das Ausmaß, beispielsweise eines Zusatznutzens, nicht quantifizieren.</p>	<p>zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p> <p><u><i>Patientengruppe a)</i></u> <u><i>Gesamtbewertung</i></u> Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der Studie KEYNOTE 355 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Die kürzlich publizierte randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III Studie KEYNOTE-355 bestätigte die klinische Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie als Erstlinientherapie in einer Kohorte von insgesamt 847 Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom. Die Patientinnen wurden in einem 2:1 Verhältnis entweder in den experimentellen Arm (Pembrolizumab kombiniert mit Chemotherapie) oder in den Placeboarm (Chemotherapie + Placebo) randomisiert. Als Chemotherapien wurden entweder nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Carboplatin/ Gemcitabin verwendet. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben (OS). Die Ergebnisse zeigten bei PD-L1 CPS $\geq 10\%$ ein signifikant verlängertes PFS durch die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Chemotherapie: das PFS war 9,7 Monate im experimentellen Arm im Vergleich zu 5,6 Monaten im Placebo-Arm (Hazard Ratio [HR] 0,65; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,49–0,86; $P=0,0012$). Die Raten behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse vom Grad 3-5 betragen 68% in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe und 67 % in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe [14]. In einer aktuellen Auswertung konnte von Rugo et al. gezeigt werden, dass Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei CPS ≥ 10 auch das mediane 2-Jahres OS signifikant von 16,1 auf 23,0 Monate verlängerte (HR 0,73; 95% KI 0,55-0,95; $P= 00093$) [15].</p> <p>Die vom IQWiG vorgebrachten Argumente bezüglich einer Unsicherheit bei der Ableitung eines Zusatznutzens können wir nicht nachvollziehen. Die gewählte</p>	<p>Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In der Kategorie Morbidität ergibt sich innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. In der Gesamtbetrachtung wird hinsichtlich der Morbidität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.</p> <p>In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor. In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Dosis von Paclitaxel (90 mg/m² d1,8,15 q4w) ist ein international akzeptierter und eingesetzter Standard für Zulassungsstudien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom [28]. Ebendies gilt dies auch für die Dosis von nab-Paclitaxel (100 mg/m², d1,8,15 q4w) [13]. Sowohl für Paclitaxel (67,5 vs. 58,3 mg/m²) als auch für nab-Paclitaxel (75 vs. 86,6 mg/m²) ist die wöchentlich Dosis vergleichbar mit der umgerechnet wöchentlichen Dosis bei der zugelassenen dreiwöchigen Therapie. In beiden Fällen bleibt die so genannte Dosisdichte identisch und vor allen Dingen ist die Toxizität geringer. In einer randomisierten Studie in der Erstlinientherapie beim metastasierten Mammakarzinom (n=300) erwies sich nab-Paclitaxel 100 mg/m² d1,8,15 q4w gegenüber Docetaxel (100 mg/m² q3w) als effektiv und mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil [25, 29]. In einer aktuellen Metaanalyse beim fortgeschrittenen Mammakarzinom konnten Lee et al. zeigen, das nab-Paclitaxel mit einem verbesserten Gesamtüberleben im Vergleich zu Paclitaxel oder Docetaxel assoziiert ist [30]. In einer randomisierten Phase-III Studie war nab-Paclitaxel in der Dosis 150 mg/m² d1,8,15 q4w + Bevacizumab konventionellem Paclitaxel 90 mg/m² d1,8,15 q4w + Bevacizumab nicht überlegen und aufgrund höherer Nebenwirkungen mit einer vermehrten Rate an Dosisreduktionen assoziiert [31], so dass insgesamt davon ausgegangen werden kann, dass die in KEYNOTE-355 verwendete Dosierung von nab-Paclitaxel ein adäquater Standard beim fortgeschrittenen Mammakarzinom ist. Dies vor dem Hintergrund, dass die Toxizität in der metastasierten Situation eine grosse Rolle spielt. Bezüglich der vom IQWiG als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Anthrazyklingabe ist festzuhalten, dass die Patientinnen in KEYNOTE-355 entweder Antrazykline</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.</p> <p>Insgesamt liegen ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben, keine relevanten Unterschiede in der Morbidität und Lebensqualität, keine relevanten Unterschiede in den Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen und im Detail Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bezüglich der Nebenwirkungen wird insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird im vorliegenden Fall in Abwägung der beschriebenen Unsicherheiten und der Größe des Effektes beim Gesamtüberleben eine Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens vorgenommen. Für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel bei Erwachsenen mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>schon erhalten hatten oder dafür nicht geeignet waren. Das Risiko einer Kardiotoxizität bei Antrazyklinen ist wohl bekannt [32, 33]. Dieses gilt umso mehr für Patientinnen, die bei einem frühen TNBC bereits mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie behandelt worden waren. Zudem kann die Schlussfolgerung, „es liegen keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen.“, in keinster Weise nachvollzogen werden. Es war ein Ausschlusskriterium der Studie, dass Patientinnen mit der Möglichkeit eines Anthrazyklins nicht eingebracht werden durften. Eine Verletzung der Einschluss- und Ausschlusskriterien hätte somit zu einer Protokollverletzung geführt. Somit darf an dieser Stelle den studientätigen Ärztinnen und Ärzten als auch den Ein- und Ausschlusskriterien vertraut werden. Dieses ist eine klare Datengrundlage.</p> <p>Daher können wir die Bedenken des IQWiG bezüglich etwaiger Unsicherheiten bei der Ableitung eines Zusatznutzens nicht nachvollziehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Unsicherheit Zusatznutzens besteht nicht.</p>	<p>Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, wird ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 355 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet, da in beiden Behandlungsarmen ein stark sinkender und zwischen den Behandlungsarmen ein stark differenzieller Rücklauf der jeweiligen Fragebögen vorlag.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelmäßig verwendeten Dosierungen von den Komparatoren nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel und Paclitaxel</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
		<p>kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die 3-wöchentliche Gabe gefolgt von 1-wöchiger Therapiepause akzeptabel sein.</p> <p>Eine weitere Unsicherheit besteht hinsichtlich der Frage, inwiefern bzw. für welchen Anteil der in die Studie KEYNOTE 355 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Versorgungsrealität auch eine Anthrazyklin-haltige Kombinationstherapie in Betracht kommen könnte.</p> <p>Demzufolge wird in der Gesamtbetrachtung die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><i>Patientengruppe b)</i></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Verzerrungspotential</p> <p><i>Das IQWiG sieht ein niedriges endpunktspezifisches Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE-355. Für Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten wird allerdings ein hohes Verzerrungspotential konstatiert.</i></p> <p>Verzerrungspotenzial</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 355 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben ebenfalls als niedrig und für die Ergebnisse aller anderen patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.</p> <p>Wir begrüßen, dass das IQWiG das endpunktspezifische Verzerrungspotential als niedrig einstuft. Das vom IQWiG gesehene hohe Verzerrungspotential weiterer patientenrelevanter Endpunkte kann anhand der durch das IQWiG gegebenen Begründungen nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es besteht kein hohes Verzerrungspotential weiterer patientenrelevanter Endpunkte.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Patientengruppe a)</i></p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 355 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet, da in beiden Behandlungsarmen ein stark sinkender und zwischen den Behandlungsarmen ein stark differenzieller Rücklauf der jeweiligen Fragebögen vorlag.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von den Komparatoren nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
		<p>angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel und Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die 3-wöchentliche Gabe gefolgt von 1-wöchiger Therapiepause akzeptabel sein.</p> <p>Eine weitere Unsicherheit besteht hinsichtlich der Frage, inwiefern bzw. für welchen Anteil der in die Studie KEYNOTE 355 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Versorgungsrealität auch eine Anthrazyklin-haltige Kombinationstherapie in Betracht kommen könnte.</p> <p>Demzufolge wird in der Gesamtbetrachtung die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><i>Patientengruppe b)</i></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>2) Ergebnisse</p> <p>- Mortalität</p> <p><i>Das IQWiG akzeptiert den statistisch signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben für Pembrolizumab + Chemotherapie.</i></p> <p>Ergebnisse</p> <p><i>Mortalität</i></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt.</p> <p>In einer aktuellen Auswertung der Studie KEYNOTE-355 konnte von Rugo et al. gezeigt werden, dass Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei CPS ≥ 10 auch das mediane 2-Jahres OS signifikant von 16,1 auf 23,0 Monate verlängerte (HR 0,73; 95% KI 0,55-0,95; P= 00093) [15].</p> <p>Daher begrüßen wir, dass das IQWiG den statistisch signifikanten Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ebenfalls sieht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu den herangezogenen Endpunkten:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie KEYNOTE 355 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	Keine Änderung vorgeschlagen.	
	<p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Morbidität <p><i>Das IQWiG sieht, abgesehen von einer höheren Rate an Diarrhö, Dysgeusie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie einer verringerten Rate von Symptomen im Brustbereich, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab + Chemotherapie verglichen mit Placebo + Chemotherapie.. Daher sei ein Zusatznutzen für Pembrolizumab nicht belegt.</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu den herangezogenen Endpunkten:</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der Studie KEYNOTE 355 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Auswertung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p><i>Morbidität</i> <i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)</i> Endpunkte der Symptomatik wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.</p> <p><u><i>Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall (EORTC QLQ-BR23)</i></u> Für die Skalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall (EORTC QLQ-BR23) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik</i> Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p><u>Diarrhö (EORTC QLQ-C30)</u> Für die Skala Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil vom Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23)</u> Für die Skala Symptome im Brustbereich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität <i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23</i> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.</p>	<p>zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Beim Gesundheitszustand, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte in der visuellen Analog Skala des EQ-5D (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch ein Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p><u>Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30); Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23)</u></p> <p>Für die Skalen Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p><u>Sexueller Genuss (EORTC QLQ-BR23)</u></p> <p>Für die Skala Sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Daten vor. Da Patientinnen, die zu Beginn der Studie nicht sexuell aktiv waren zensiert wurden, stellt das Vorgehen des pU nicht sicher, dass die Belastung von Patientinnen, die im Verlauf der Behandlung sexuell aktiv werden, erfasst wird. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Auch für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p><i>Nebenwirkungen</i> <i>SUEs und schwere UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie KEYNOTE 355 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Für die spezifischen UE Diarrhoe (PT, UEs), Dysgeusie (PT, UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p><i>Spezifische UEs</i> <u>immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs</u></p> <p>Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p><u>Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs)</u></p> <p>Für die Endpunkte Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Wir können den Unterschied bei Diarrhö, Dysgeusie und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nachvollziehen. Dennoch handelt es sich hierbei um transiente Nebenwirkungen, die sich mit supportiver Therapie effektiv behandeln lassen [34].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung vorgeschlagen. Allerdings handelt es sich hierbei um gut behandelbare transiente Nebenwirkungen.</p>	<p>Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</p> <p><i>Das IQWiG sieht lediglich einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p>Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Patientengruppe a)</i></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der Studie KEYNOTE 355 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
	<p>Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="295 603 1294 959"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 603 629 667">Indikation</th> <th data-bbox="629 603 963 667">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th data-bbox="963 603 1294 667">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 667 629 959">erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben^b</td> <td data-bbox="629 667 963 959">Eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel^c</td> <td data-bbox="963 667 1294 959">Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen^d</td> </tr> </tbody> </table> <p>Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A21-145 dargestellten Fazit entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Pembrolizumab. Das Kriterium des nicht verlängereten Überlebens wurde vom GBA wiederholt als Hauptargument genannt, wenn einem onkologischen Medikament der Zusatznutzen aberkannt werden sollte. Hier haben wir es mit einem signifikanten Überlebensvorteil zu tun.</p> <p>Tatsächlich finden sich beim Mammakarzinom Verlängerungen des Gesamtüberlebens in der ersten Therapielinie nur sehr selten. Bislang war eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Erstlinie in Phase-III</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben ^b	Eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In der Kategorie Morbidität ergibt sich innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. In der Gesamtbetrachtung wird hinsichtlich der Morbidität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.</p> <p>In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor. In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens						
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben ^b	Eine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d						

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Studien lediglich mit zielgerichteten Therapien wie Trastuzumab sowie Pertuzumab bei HER2-positivem Mammakarzinom, dem PARPi Olaparib bei BRCA-Mutation in der Keimbahn, Atezolizumab bei PD-L1-positiven TNBC oder Ribociclib bei Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren zu beobachten [13, 35–38].</p> <p>Mit Pembrolizumab beim PD-L1-positiven TNBC wurde ein solcher Überlebensvorteil beim schwierig zu therapierenden fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom nachgewiesen [14] Pembrolizumab verlängerte in Kombination mit Chemotherapie signifikant das OS bei PD-L1 positiven (CPS ≥ 10) Patientinnen (23,0 versus 16,1 Monaten; HR 0,73; 95% KI 0,55-0,95) [15]. Nach den vom IQWiG im Methodenpapier definierten Kriterien zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts liegt hier die obere Grenze des Konfidenzintervalls (0,95) innerhalb des Schwellenwerts für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab in der Erstlinietherapie des fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 Positivität (CPS $\geq 10\%$).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.</p> <p>Insgesamt liegen ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben, keine relevanten Unterschiede in der Morbidität und Lebensqualität, keine relevanten Unterschiede in den Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen und im Detail Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bezüglich der Nebenwirkungen wird insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird im vorliegenden Fall in Abwägung der beschriebenen Unsicherheiten und der Größe des Effektes beim Gesamtüberleben eine Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens vorgenommen. Für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel bei Erwachsenen mit lokal rezidivierenden nicht</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
	<p>Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab in der Erstlinietherapie des fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 Positivität (CPS ≥ 10%).</p>	<p>resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, wird ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 355 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet, da in beiden Behandlungsarmen ein stark sinkender und zwischen den Behandlungsarmen ein stark differenzieller Rücklauf der jeweiligen Fragebögen vorlag.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von den Komparatoren nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Auch in den Stellungnahmen klinischer</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO

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)
		<p>Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel und Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die 3-wöchentliche Gabe gefolgt von 1-wöchiger Therapiepause akzeptabel sein.</p> <p>Eine weitere Unsicherheit besteht hinsichtlich der Frage, inwiefern bzw. für welchen Anteil der in die Studie KEYNOTE 355 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Versorgungsrealität auch eine Anthrazyklin-haltige Kombinationstherapie in Betracht kommen könnte.</p> <p>Demzufolge wird in der Gesamtbetrachtung die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>Patientengruppe b)</p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al (2020) 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31(12):1623–1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
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. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, Martino S, Wang M, Jones VE, Saphner TJ, Wolff AC, Wood WC, Davidson NE, Sledge GW, Sparano JA, Badve SS (2014) Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 32(27):2959–2966. doi:10.1200/JCO.2013.55.0491
6. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, Budczies J, Darb-Esfahani S, Kronenwett R, Hanusch C, Törne C von, Weichert W, Engels K, Solbach C, Schrader I, Dietel M, Minckwitz G von (2010) Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 28(1):105–113. doi:10.1200/JCO.2009.23.7370
7. 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, André F, Klauschen F, Blohmer J-U, Krappmann K, Schmidt M, Tesch H, Kümmel 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
8. Schmidt M, Weyer-Elberich V, Hengstler JG, Heimes A-S, Almstedt K, Gerhold-Ay A, Lebrecht A, Battista MJ, Hasenburg A, Sahin U, Kalogeras KT, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Fountzilias G, Wirtz RM, Joensuu H (2018) Prognostic impact of CD4-positive T cell subsets in early breast cancer: a study based on the FinHer trial patient population. *Breast Cancer Res* 20(1):15. doi:10.1186/s13058-018-0942-x
9. Schmidt M, Heimes A-S (2021) Immunomodulating Therapies in Breast Cancer-From Prognosis to Clinical Practice. *Cancers (Basel)* 13(19). doi:10.3390/cancers13194883
10. Emens LA (2018) Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 24(3):511–520. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3001
11. 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
12. Ribas A (2015) Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med* 373(16):1490–1492. doi:10.1056/NEJMp1510079
13. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im S-A, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens

LA (2018) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(22):2108–2121. doi:10.1056/NEJMoa1809615

14. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantza V, Schmid P (2020) Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 396(10265):1817–1828. doi:10.1016/S0140-6736(20)32531-9

15. OncologyPRO (2022) KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for... | OncologyPRO. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/keynote-355-final-results-from-a-randomized-double-blind-phase-iii-study-of-first-line-pembrolizumab-chemotherapy-vs-placebo-chemotherapy-for#>. Zugegriffen: 26. Februar 2022

16. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MHN, Wilcken N (2013) Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer, *Bd 12*, England

17. Ghersi D, Willson ML, Chan MMK, Simes J, Donoghue E, Wilcken N (2015) Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer, *Bd 6*, England

18. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Mammakarzinom. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Zugegriffen: 26. Februar 2022

19. Thill M, Friedrich M, Kolberg-Liedtke C et al (2021) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)* 16(3):228–235. doi:10.1159/000516420

20. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, Georgiou C, Polyzos NP (2010) Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 36(1):69–74. doi:10.1016/j.ctrv.2009.10.006

21. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, JR, Wood WC, Davidson NE (2008) Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 358(16):1663–1671. doi:10.1056/NEJMoa0707056

22. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, JR, Wood WC, Davidson NE (2015) Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 33(21):2353–2360. doi:10.1200/JCO.2015.60.9271

23. Minckwitz G von, Martin M, Wilson G, Alba E, Schmidt M, Biganzoli L, Awada A (2013) Optimizing taxane use in MBC in the emerging era of targeted chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 85(3):315–331. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.09.009

24. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J (2005) Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 23(31):7794–7803. doi:10.1200/JCO.2005.04.937

25. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P (2009) Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27(22):3611–3619. doi:10.1200/JCO.2008.18.5397

26. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, Eidtmann H, Wiebringhaus H, Kummel S, Hilfrich J, Warm M, Paepke S, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer J-U, Clemens M, Darb-Esfahani S, Schmitt WD, Dan Costa S, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, Loibl S, Minckwitz G von (2016) Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(3):345–356. doi:10.1016/S1470-2045(15)00542-2
27. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Schem C, Wiebringhaus H, Kummel S, Warm M, Fasching PA, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer J-U, Rhiem K, Schmitt WD, Furlanetto J, Gerber B, Huober J, Nekljudova V, Minckwitz G von, Loibl S (2019) NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol* 37(25):2226–2234. doi:10.1200/JCO.18.01842
28. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE (2007) Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357(26):2666–2676. doi:10.1056/NEJMoa072113
29. O'Shaughnessy J, Gradishar WJ, Bhar P, Iglesias J (2013) Nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* 138(3):829–837. doi:10.1007/s10549-013-2447-8
30. Lee H, Park S, Kang JE, Lee HM, Kim SA, Rhie SJ (2020) Efficacy and safety of nanoparticle-albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based taxanes for metastatic breast cancer: A meta-analysis. *Sci Rep* 10(1):530. doi:10.1038/s41598-019-57380-0
31. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, Mayer EL, Naughton M, Toppmeyer D, Carey LA, Perez EA, Hudis C, Winer EP (2015) Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol* 33(21):2361–2369. doi:10.1200/JCO.2014.59.5298
32. Levis BE, Binkley PF, Shapiro CL (2017) Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? *Lancet Oncol* 18(8):e445-e456. doi:10.1016/S1470-2045(17)30535-1
33. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015) Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast* 24 Suppl 2(0 2):S149-53. doi:10.1016/j.breast.2015.07.035
34. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>. Zugegriffen: 27. Februar 2022
35. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris, Howard A, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN (2012) Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366(6):520–529. doi:10.1056/NEJMoa1109653
36. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee K-S, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung K-H, Chakravartty A, Hughes G, Gounaris I, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Hurvitz S, Tripathy D (2019) Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 381(4):307–316. doi:10.1056/NEJMoa1903765
37. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a

monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344(11):783–792. doi:10.1056/NEJM200103153441101

38. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, Laurentiis M de, Im S-A, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, La Cruz-Merino L de, Beck JT, Pivot X, Sondhi M, Wang Y, Chakravartty A, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Jerusalem G (2020) Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 382(6):514–524. doi:10.1056/NEJMoa1911149

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	9. März
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) in Kombination mit Chemotherapie ist das zweite Verfahren zur Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom. Die Zulassung ist beschränkt auf Patient*innen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) ohne vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung sowie Nachweis einer PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10). Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1" data-bbox="165 1007 1355 1331"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapie</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapie	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapie	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht mehr dem aktuellen Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten, triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-Expression. Standard bei Patient*innen, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen, ist die Therapie mit Atezolizumab + nabPaclitaxel, damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Wahl einer Monotherapie mit Taxanen als alleinige Chemotherapie ist fragwürdig, auch viele Patient*innen mit Taxanen vorbehandelt sind. In der KEYNOTE-355-Studie wählte die Mehrzahl der behandelnden Ärzt*innen die Kombination Gemcitabin + Carboplatin als Chemotherapie. • Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Chemotherapie + Pembrolizumab vs Pembrolizumab ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE-355. • Pembrolizumab führte in der Gesamtpopulation zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. In der Gruppe von Patientinnen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS ≥ 10) führte Pembrolizumab zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3-4 Jahren. Diese Unterschiede zeigen sich in der Gesamtstudie und in der durch die ZVT induzierten Analyse der Subgruppe von Patientinnen mit Taxan-Monotherapie. • Die Nebenwirkungen entsprechen der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. 	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Der IQWiG-Bericht ist wenig hilfreich. Es fehlt die Diskussion der zweckmäßigen Vergleichstherapie, auch scheint die Studie IMpassion131 nicht bekannt zu sein. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die Daten zu Pembrolizumab bestätigen die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient*innen mit PD-L1-positivem, metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 70.200 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 29,5% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Patientin [2, 3, 4, 5].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik [6]. Als triple negativ werden Mammakarzinome mit fehlender Expression von Östrogenrezeptor (ER, <1% positive Zellen), Progesteronrezeptor (PR <1% positive Zellen) und HER-2 (Score ≤ 2 und FISH negativ) klassifiziert. Das triple-negative Mammakarzinom ist biologisch heterogen. Beim invasiv duktalem Karzinom entspricht das triple-negative Karzinom dem molekularen Subtyp „basal-like“. Diese Patientinnen haben eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Rezidivrisiko.</p> <p>Die schlechte Prognose der Patient*innen mit triple-negativem Mammakarzinom im Vergleich zu den anderen Subtypen des Mammakarzinoms ist wesentlich durch die ungünstige Tumorbiologie und, mit Ausnahme der Poly(ADP-ribose)-Polymerasen Inhibitoren (PARPi) bei gBRCAmut und Atezolizumab bei PD-L1-Positivität, durch das Fehlen zielgerichteter Therapiemöglichkeiten bedingt [7]. In einer Übersicht aus Deutschland lagen die Ansprechrate bei 23%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 5,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 17,5 Monaten [8].</p> <p>Wirksam sind Zytostatika derselben Substanzklassen, die auch bei anderen Subgruppen des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt werden, einschl. Mikrotubulus-Inhibitoren, Anthrazyklinen, Alkylanzien und Nukleosid-Analoga, auch in Kombination. Eine relativ höhere Ansprechrate beim triple negativen Mammakarzinom wird für Platinderivate beschrieben, insbesondere bei Vorliegen von Keimbahnmutationen der BRCA-Gene [2].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den vergangenen Jahren gab es kaum Fortschritte in der Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms. Als neues Arzneimittel wurden nur die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib bei Patient*innen zugelassen, bei denen eine BRCA1/2 Mutation nachgewiesen wurde. In nicht-randomisierten Studien zeigt sich eine Wirksamkeit von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren [9-12].</p> <p>Für Patient*innen ohne Nachweis einer BRCA1/2 Mutation hat sich das Therapiespektrum vor 2 Jahren durch die Zulassung des ersten Immuncheckpoint-Inhibitors Atezolizumab geändert. Grundlage der Zulassung war die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie IMpassion130 zum Vergleich von <i>nab</i>-Paclitaxel + Atezolizumab vs <i>nab</i>-Paclitaxel. Atezolizumab führte in der Population der Patient*innen mit einer PD-L1-Expression der Tumor-infiltrierenden Immunzellen, die $\geq 1\%$ der Tumorfläche ausmachen (PD-L1+), zur Steigerung der Remissionsrate (56 vs 45,9%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 7,5 vs 5,3 Monate; HR 0,63; $p < 0,001$) und der Gesamtüberlebenszeit (Median 25,0 vs 18,0 Monate; HR 0,71; $p = 0,0133$). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im Atezolizumab-Arm mit 48,7 vs 42,2% höher als im Kontrollarm [13]. Im AMNOG-Verfahren wurde für Atezolizumab der Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgelegt.</p> <p>In einer weiteren, randomisierten Studie zum Vergleich von Atezolizumab + Paclitaxel versus Paclitaxel fand sich kein signifikanter Unterschied zugunsten der Immunchemotherapie, weder in der Intent-to-Treat-Population noch bei den PD-L1-positiven Patient*innen [14].</p> <p>Pembrolizumab war nach Nivolumab der zweite, zugelassene Vertreter der neuen</p>	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<p>Substanzklasse der Anti-PD-1 Antikörper. Inzwischen gibt es Zulassungen in multiplen Indikationen. Aktuelle Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur systemischen Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Systemische Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom</i></p>							
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Schmid, 2018 [13]	triple negativ	nab-Paclitaxel + Placebo	nab-Paclitaxel + Atezolizumab	902	45,9 vs 56 p < 0,0001	5,5 vs 7,2 0,69 p = 0,002	17,6 vs 21,0 0,84 p = 0,08
Schmid, 2018 [13]	triple negativ, PD-L1+	nab-Paclitaxel + Placebo	nab-Paclitaxel + Atezolizumab	369	42,6 vs 58,9	5,3 vs 7,5 0,63 p < 0,001	18,0 vs 25,0 0,71 p = 0,0133
Miles,	triple	Paclitaxel +	Paclitaxel +	292	55 vs 63	5,7 vs 6,0	28,3 vs 22,

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
2021 [14]	negativ, PD-L1+	Placebo	Atezolizumab			0,82 n. s.	1,11 n. s.		
Cortes, 2020 [15], Rugo 2021 [16]	triple negativ, PD-L1+	Chemotherapie + Placebo	Chemotherapie + Pembrolizumab	847	37,0 40,8	vs 5,6 vs 7,5 0,84 (0,69-0,97)	15,5 vs 17,2 0,89 (0,75-1,05)		
Cortes, 2020 [15], Rugo 2021 [16]	triple negativ, PD-L1 ≥ 10 (CPS)	Chemotherapie + Placebo	Chemotherapie + Pembrolizumab	323	40,8 52,7	vs 5,6 vs 9,7 0,66 p = 0,0012	16,1 vs 23,0 0,73 p = 0,0093		
Dossier	triple negativ, PD-L1 ≥ 10 (CPS)	Taxan + Placebo	Taxan + Pembrolizumab	143	34,0 56,3	vs 5,4 vs 9,9 0,48 p = 0,001	16,1 vs 29,7 0,56 p = 0,0113		
¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ gBRCA mut –									

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keimbahnmutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ n. e. - nicht erreicht;</p> <p>In dieser Indikation wurde Pembrolizumab im Juli 2021 von der FDA und im Oktober 2021 für die EU zugelassen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den früheren Zulassungsbestimmungen und weitgehend den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Diese haben sich allerdings mit zunehmend verbesserter Evidenz weiterentwickelt. In der ZVT fehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Platinderivate - Nukleosid-Analoga - Bevacizumab - Atezolizumab <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für PD-L1-positive TNBC ist aktuell die Kombination mit Atezolizumab mit nabPaclitaxel. Das entspricht auch der Versorgung.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Vincristin, Vinorelbin, Bevacizumab und Atezolizumab.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie (Strahlentherapie) kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in vorliegender Therapiesituation in Betracht.</p> <p>zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegt folgender Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Atezolizumab; Beschluss vom 2. April 2020

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegen folgende Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau – Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 ausgeschlossene Methoden: Protonentherapie beim Mammakarzinom <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p>

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)
		<p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet sich auf den dreifach-negativen Rezeptorstatus bezieht, werden keine endokrinen Therapien sowie Therapien, die ausschließlich bei HER2-positivem Brustkrebs angezeigt sind, berücksichtigt.</p> <p>Die Evidenz für Therapieoptionen im Anwendungsgebiet bezieht sich nur zum Teil explizit auf die Patientenpopulation mit nachgewiesenem dreifach-negativen Brustkrebs. Auch in den Therapieempfehlungen der Leitlinien wird das Merkmal „dreifach-negativer Brustkrebs“ überwiegend nicht explizit adressiert; eine</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		<p>entsprechende Differenzierung ergibt sich jedoch aufgrund distinkter Empfehlungen für Patientinnen mit HER2-positivem bzw. Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs.</p> <p>Auf Basis einhelliger Leitlinienempfehlungen stellt die zytotoxische Chemotherapie den Therapiestandard für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal fortgeschrittenem dreifach Rezeptor-negativem Brustkrebs dar, dabei soll die Chemotherapie ein Anthrazyklin oder ein Taxan enthalten. Dabei stellt sowohl die Monotherapie mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan als auch die Kombinationstherapie eine etablierte Behandlungsoption dar.</p> <p>Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kommen demnach als Monotherapien Doxorubicin, Doxorubicin liposomal, Epirubicin und Docetaxel, sowie Paclitaxel in Betracht.</p> <p>Die Kombinationstherapie besteht vorwiegend aus der Kombination verschiedener</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		<p>Chemotherapien, darunter ein Anthrazyklin oder ein Taxan oder beide in Kombination. In Frage kommende Kombinationschemotherapien gemäß Evidenz und Zulassung sind Paclitaxel in Kombination mit einem Anthrazyklin (Epirubicin + Paclitaxel) sowie in Kombination mit Gemcitabin, Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin sowie in Kombination mit Capecitabin, Doxorubicin (auch liposomal) + Cyclophosphamid, Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel sowie Epirubicin + Paclitaxel.</p> <p>Die vorstehend genannten Mono- und Kombinationschemotherapien sind für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet.</p> <p>Die Kombinationschemotherapie weist stärkere Effekte auf, ist aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Sie kann z.B. bei raschem Tumorwachstum oder starken Beschwerden angezeigt sein. Zusätzlich kommt auch die Kombination mit dem VEGF-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		<p>Antikörper Bevacizumab in Betracht. Dabei stellt Bevacizumab aufgrund der Evidenzlage eine mögliche, aber keine regelhafte Therapieoption dar.</p> <p>Auf Basis der Evidenz können Anthrazykline und Taxane auch angewendet werden, wenn Anthrazykline und/oder Taxane bereits in der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie eingesetzt wurden und ein entsprechend später Rezidiv auftritt. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde deshalb davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die bereits eine adjuvante oder neoadjuvante Taxan- und/oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben und ein entsprechend später Rezidiv auftritt, für eine erneute Behandlung des metastasierten Brustkrebses mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen grundsätzlich geeignet sein können.</p> <p>Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung auch Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Verfügung. Mit dem Beschluss</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		<p>vom 2. April 2020 wurde durch den G-BA für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-355, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Chemotherapie. Männer wurden nicht in die Studie aufgenommen. Mehr als die Hälfte der Patientinnen erhielt Gemcitabin + Carboplatin als Chemotherapie. In diese Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers wurden nur Patientinnen mit einer Taxan-Chemotherapie einbezogen, um die Vorgaben des G-BA bezüglich der ZVT zu erfüllen. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Pembrolizumab-Arms.</p> <p>Die Ergebnisse wurden Peer-Review-Journals publiziert [14, 15].</p> <p>Der finale Datenschnitt erfolgte am 15. Juni 2021.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie KEYNOTE 355 operationalisiert als Zeitraum von der</p>

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)
	<p>des Datenschnitts kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der Gesamtpopulation (15,5 vs 17,2). Entsprechend dem präspezifizierten Studiendesign zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Patient*innen mit einem PD-L1 CPS $\geq 1\%$ und noch deutlicher mit einem CPS $\geq 10\%$ (HR 0,56; Median 13,6 Monate).</p>	<p>Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war zweiter, koprimary Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Auswertung zeigt eine signifikante Verlängerung in der Gesamtpopulation (HR 0,84; Median + 1,9 Monate) und der PD-L1-positiven Subpopulation mit einem CPS $\geq 10\%$ (HR 0,48; Median 4,5 Monate). Die Remissionsrate liegt im Pembrolizumab bei den Patientinnen mit hohem Score absolut um >20% höher als im Kontrollarm, und deutlich über 50%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu den herangezogenen Endpunkten</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der Studie KEYNOTE 355 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Auswertung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		<p>Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

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)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Mammakarzinom-Moduls EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Lebensqualität als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Auch für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor.</p>

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)
		In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 war im Pembrolizumab-Arm mit 68 vs 67% im Chemotherapie-Arm nicht unterschiedlich. Das Muster der immunvermittelten Nebenwirkungen entspricht dem bekannten Spektrum von Pembrolizumab.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie KEYNOTE 355 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		<p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Für die spezifischen UE Diarrhoe (PT, UEs), Dysgeusie (PT, UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Beteiligung von Patient*innen erstellt. Der Bericht fokussiert auf die formale Diskussion der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Vorschlag eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens aufgrund fehlender Daten zu Patient*innen im ECOG Status 2 entbehrt einer soliden methodischen Grundlage. Die viel relevanteren Aspekte der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	angemessenen Vergleichstherapie werden nicht erkannt. Der Bericht wirkt so, als wenn die Studie IMpassion131 nicht als relevant erkannt worden sei.	
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten 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 nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [17, 18].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab Mammakarzinom triple negativ 3</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Bei Patient*innen mit metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom bestand bisher ein besonders großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Der Nachweis der Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren hat einen Teil dieser Lücke gefüllt</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Patientengruppe a)</i></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p>

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)
	<p>[9-13]. Zunächst zeigte die Monotherapie sowohl mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab als auch mit den PD-L1-Inhibitoren Avelumab und Atezolizumab Wirksamkeit in der metastasierten Situation bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patient*innen [9-12].</p> <p>Der Durchbruch in der Erstlinientherapie gelang durch die Studie IMpassion 130, in der Chemotherapie (<i>nab</i>-Paclitaxel) mit Chemotherapie + Atezolizumab verglichen wurde [13]. Dabei zeigte sich in den koprimary Endpunkte Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Überleben jeweils ein Unterschied zugunsten des Atezolizumab-Arms. Entsprechend dem Studiendesign ergab die anschließende Auswertung der PD-L1-positiven Patientinnen (IS ≥ 1) einen signifikanten Vorteil für diese Subgruppe, während bei den PD-L1-negativen Patientinnen die progressionsfreie Überlebenszeit in den beiden Armen identisch war. Der Einfluss auf die Überlebenszeit bei den PD-L1-positiven Patientinnen war nachhaltig. Diese Studie hat Einfluss auf das aktuelle Verfahren.</p> <p><u>KEYNOTE-355</u></p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, liegen Daten zur relevanten Teilpopulation aus der Studie KEYNOTE 355 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In der Kategorie Morbidität ergibt sich innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für</p>

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)
	<p>In der Gesamtstudie führte Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Bei Patientinnen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS 10) führte die Kombination mit Pembrolizumab auch zu einer Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit war auch noch nach 4 Jahren nachweisbar. Die Nebenwirkungsrate wurde nicht gesteigert.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Standard bei Patient*innen mit metastasiertem, triple-negativem, PD-L1-positivem Mammakarzinom ist jetzt Atezolizumab in Kombination mit nabPaclitaxel, und damit die angemessene ZVT.</p> <p>Ob ein Taxan das optimale Zytostatikum ist, ist umstritten. In KEYNOTE-355 war Gemcitabin/Carboplatin die am häufigsten von den behandelnden Ärzt*innen gewählte Kombination, da zumeist eine Vorbehandlung mit einem Taxan bereits perioperativ beim frühen, nicht metastasierten Mamakarzinom erfolgt ist. Die vom</p>	<p>die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. In der Gesamtbetrachtung wird hinsichtlich der Morbidität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.</p> <p>In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 („Körperbild“, „sexuelle Aktivität“ und „Zukunftsperspektive“) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Skala „sexueller Genuss“ liegen keine verwertbaren Daten vor. In Bezug auf die Lebensqualität lässt sich somit insgesamt kein Vor- oder Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel feststellen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich Nachteile bei den spezifischen UE.</p>

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)
	<p>G-BA festgelegte Taxan-Monotherapie als einzigen Komparator entspricht nicht dem deutschen Versorgungsstandard.</p> <p><u>Expression von PD-L1</u></p> <p>Sowohl in IMpassion 130 als auch in KEYNOTE-355 wurde deutlich, dass die Expression von PD-L1 grundsätzlich ein geeigneter Parameter für die Therapiesteuerung beim triple-negativen Mammakarzinom ist. Problematisch sind die unterschiedlichen Methoden zur Feststellung der PD-L1-Expression.</p> <p>Biologisch handelt es sich bei der PD-L1-Expression um ein Kontinuum. Damit ist jede fixe Grenze mit dem Risiko behaftet, Patient*innen mit einem CPS unterhalb dieser Grenze eine wirksame Therapie vorzuenthalten.</p> <p><u>Der beste Immuncheckpoint-Inhibitor</u></p> <p>Der indirekte Vergleich zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab ist schwierig. Hier sind jetzt direkt vergleichende Studien erforderlich.</p>	<p>Insgesamt liegen ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben, keine relevanten Unterschiede in der Morbidität und Lebensqualität, keine relevanten Unterschiede in den Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen und im Detail Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen vor. Bezüglich der Nebenwirkungen wird insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird im vorliegenden Fall in Abwägung der beschriebenen Unsicherheiten und der Größe des Effektes beim Gesamtüberleben eine Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens vorgenommen. Für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel bei Erwachsenen mit lokal rezidivierenden nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, wird ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p>Die Daten zu Pembrolizumab bestätigen die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient*innen mit metastasiertem, triple-negativem, PD-L1-positivem Mammakarzinom.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 355 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet, da in beiden Behandlungsarmen ein stark sinkender und zwischen den Behandlungsarmen ein stark differenzieller Rücklauf der jeweiligen Fragebögen vorlag.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von den Komparatoren nab-Paclitaxel oder Paclitaxel. Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
		<p>Paclitaxel und Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die 3-wöchentliche Gabe gefolgt von 1-wöchiger Therapiepause akzeptabel sein.</p> <p>Eine weitere Unsicherheit besteht hinsichtlich der Frage, inwiefern bzw. für welchen Anteil der in die Studie KEYNOTE 355 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Versorgungsrealität auch eine Anthrazyklin-haltige Kombinationstherapie in Betracht kommen könnte.</p> <p>Demzufolge wird in der Gesamtbetrachtung die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><i>Patientengruppe b)</i></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: 12. Ausgabe 2019. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2019. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al.: Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 26:1533-1546, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv221](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221)
7. Weide R, Rendenback B, Laubenstein HP et al.: Verbesserungen im Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom sind beschränkt auf Tumoren mit positivem Hormonrezeptor und/oder HER2-Expression. Überlebensanalyse von 1.318 Patientinnen, die zwischen 1995 und 2017 in onkologischen Schwerpunktpraxen behandelt wurden. DGHO Jahrestagung 2017. <https://www.karger.com/Article/Pdf/492737>
8. Taran FA, Fasching PA, Volz B et al.: Overall survival of metastatic breast cancer patients –data from the PRAEGNANT breast cancer registry. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2017. http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_OS_of_metastatic_breast_cancer_patients.pdf,
9. Adams S, Schmid P, Rugo H et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase 2 KEYNOTE-086 study. Ann Oncol 30:397-404, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdy517](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517)
10. Adams S, Loi S, Toppmeyer D et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase 2 KEYNOTE-086 study. Ann Oncol 30:405-411, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy518](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy518)

11. Emens LA, Cruz C, Eder JP et al.: Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol* 5:75-82, 2018. DOI:
12. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G et al.: Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN solid tumor study. *Breast Cancer Res Treat* 167:671-686, 2017. DOI: [10.1007/s10549-017-4537-5](https://doi.org/10.1007/s10549-017-4537-5)
13. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 379:2108–2121, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1809615
14. Miles D, Gligorov J, André F et al.: Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 32:994-1004, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.05.801](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801)
15. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. [Lancet 396:1817-1828, 2020](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9). DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9)
16. Rugo HS, Cortes J, Cescon DW et al.: KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. *Ann Oncol* 32 (suppl_5):S1283-S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/keynote-355-final-results-from-a-randomized-double-blind-phase-iii-study-of-first-line-pembrolizumab-chemotherapy-vs-placebo-chemotherapy-for>
17. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
18. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

5.6 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	Gilead Sciences GmbH
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/KEYTRUDA®
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 15.02.2022 die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Pembrolizumab, Handelsname KEYTRUDA®, in Kombination mit Chemotherapie in der folgenden Indikation veröffentlicht [1]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Behandlung von Erwachsenen mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben <p>Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautete:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählte daraufhin Paclitaxel und nab-Paclitaxel als Taxan-haltige systemische Therapie als zVT aus. Das Vorgehen des pU wurde vom IQWiG kritisiert (IQWiG Bericht Nr. 1289), da nab-Paclitaxel in dem vorliegenden Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie nicht zugelassen sei [1]. Gilead Sciences GmbH nimmt dazu nachfolgend Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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)
S. 3-4	<p>nab-Paclitaxel als zVT</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Der pU benennt zwar die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, zieht aber neben Paclitaxel auch nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie heran. Nab-Paclitaxel ist jedoch nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie zugelassen. Die Zulassung von nab-Paclitaxel umfasst lediglich die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Erwachsenen, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt ist.“</p> <p><u>Position Gilead Sciences GmbH:</u></p> <p>Der G-BA hat als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel vergeben [2]. Der pU folgte der Festlegung der zVT und wählte als Taxan-haltige systemische Therapien Paclitaxel sowie nab-Paclitaxel, letzteres aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit mit im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen, aus [2]. Das IQWiG schätzt die Ergebnisse von Paclitaxel und nab-Paclitaxel jeweils in</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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)
	<p>Kombination mit Pembrolizumab anhand der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen zum Merkmal Chemotherapie zur Studie KEYNOTE 355 als vergleichbar ein [1].</p> <p>Nab-Paclitaxel, eine Nanopartikel-Formulierung von an Albumin gebundenes Paclitaxel, ist laut Fachinformation als Monotherapie zugelassen für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-haltige Therapie nicht angezeigt ist [3]. In dem vorliegenden Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie ist nab-Paclitaxel zwar nicht zugelassen, wie das IQWiG argumentiert [1], allerdings wird zu einer Therapie mit nab-Paclitaxel bei Patienten mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) positivem metastasierten triple-negativem Brustkrebs (TNBC) in der Erstlinie in anerkannten Leitlinien und Therapieempfehlungen geraten [4-6]. Dies verdeutlicht die Relevanz von nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Versorgungsrealität.</p> <p>Die Berücksichtigung des Zulassungsstatus eines Arzneimittels für dessen Eignung als zVT ist grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings ist die Gilead Sciences GmbH der Ansicht, dass auch wenn nab-</p>	<p>Diese Studien wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt und werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung wie folgt analog beurteilt.¹</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m² Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m² KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m² KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m² KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als</p>

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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)
	<p>Paclitaxel als Erstlinientherapie beim mTNBC in Deutschland nicht zugelassen ist, bedacht werden sollte, dass der Einsatz von nab-Paclitaxel alternativ zu Paclitaxel die Versorgungsrealität widerspiegelt und patientenindividuell sogar die bessere Therapieoption darstellen kann. Für die Bewertung des Zusatznutzens sollten aus diesem Sachverhalt keine bedeutsamen Unsicherheiten resultieren.</p>	<p>hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel geeignet sein können.</p> <p>In der vorgelegten Studie KEYNOTE 355 wurde sowohl nab-Paclitaxel als auch Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind.</p> <p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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)
		<p>nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m² KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt.</p> <p>Für Paclitaxel finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie in der Fachinformation. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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)
		<p>lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten.</p> <p>Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die wöchentliche Gabe akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Paclitaxel. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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)
		<p>und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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)
		Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Literaturverzeichnis

1. Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1289 Pembrolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 11.02.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5227/2021-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-752.pdf. [Zugriff am: 21.02.2022]
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 AB. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5224/2021_11_12_Modul3B_Pembrolizumab.pdf. [Zugriff am: 21.02.2022]
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand: April 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 21.02.2022]
4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Kommission ‚Mamma‘ (vertreten durch Wolfgang Janni). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf. [Zugriff am: 21.02.2022]
5. Gennari A, André F, Barrios C, Cortés J, De Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475-95.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 8. 2021.

5.7 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	02.03.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
Seite 32, Zeile 14-15	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 15. Februar 2022 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie beim triple-negativen Mammakarzinom, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), veröffentlicht (1).</p> <p>Anmerkung: <u>Nichtberücksichtigung der "Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)" als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u></p> <p>In der Nutzenbewertung A21-145, Stand vom 15.02.2022, zu Pembrolizumab (Mammakarzinom) berücksichtigt das IQWiG anders als der pU den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens. (1, 2)</p> <p>Nach der Auffassung von Roche ist die "Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)" ein patientenrelevanter Endpunkt, der für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität berücksichtigt werden sollte. Die "Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)" ist ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit bzw. nicht mehr Wirksamkeit einer Therapie. Mit der Notwendigkeit einer</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu den herangezogenen Endpunkten: <u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der Studie KEYNOTE 355 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Auswertung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht</p>

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)
	<p>erneuten Folgetherapie müssen sich die Patienten damit auseinandersetzen, dass die Erkrankung weiter fortgeschritten ist, sich Therapieoptionen mit jeder erneuten Therapieanwendung reduzieren und die nächstfolgende Therapie mit anderen, z.T. relevanten Nebenwirkung und den damit verbundenen Belastungen assoziiert ist. Dies ist für die betroffenen Patienten direkt patientenrelevant. Auch die medizinischen Fachgesellschaften haben die Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgende Therapie in zurückliegenden Verfahren deutlich dargelegt (3).</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich in der KEYNOTE-355 eine statistisch signifikante Verlängerung der "Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)":</p> <ul style="list-style-type: none"> • von 6,1 auf 12,1 Monate (HR 0,48; 95% KI [0,32; 0,72], p < 0,001) (2). <p>Vorgeschlagene Änderung: "Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)" ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	<p>symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
		<p>Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Beim Gesundheitszustand, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte in der visuellen Analog Skala des EQ-5D (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch ein Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.</p>
	<p>Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. A21-145 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0, 2022.
2. MSD Sharp & Dohme. 2021_11_12_Modul4B_Pembrolizumab, 2021.
3. G-BA. Zusammenfassende Dokumentation Palbociclib, 2017.

5.8 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	07.03.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab /Keytruda® (2021-11-15-D-752, triple-negatives Mammakarzinom)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 19.10.2021 wurde Pembrolizumab (Keytruda©) zugelassen „...in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.“</p> <p>Daiichi Sankyo entwickelt selbst Therapien für Brustkrebspatienten mit geringer HER2-Expression (eine relevante Teilpopulation der bislang als „HER2 negativ“ bezeichneten Population) und befindet sich in der Phase 3 der klinischen Prüfung. Daiichi Sankyo betrachtet sich daher als stellungnahmeberechtigt und gibt folgende Stellungnahme ab.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG schreibt bezüglich der Umsetzung der Vergleichstherapie „Der pU wählt Paclitaxel und nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie. Für nab-Paclitaxel weist der G-BA darauf hin, dass nab-Paclitaxel nur dann als Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, wenn im Dossier anhand von geeigneten klinischen Studien nachgewiesen wird, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Paclitaxel ist. Der pU legt hierfür keine ausreichende Evidenz vor. Dennoch wird nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneter Komparator akzeptiert. Dies ist darin begründet, dass – anders als bei der Nutzenbewertung von Atezolizumab – in der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 355 sowohl Paclitaxel als auch nab-Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt werden und sich in der vom pU vorgelegten Teilpopulation in den Subgruppen-Analysen zum Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) im Wesentlichen keine relevanten Effektmodifikationen zeigen, sodass in diesem Fall von einer Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel zu dem in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan Paclitaxel ausgegangen werden kann“ (IQWiG-Berichte – Nr. 1289, S.6).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
	<p>Angesichts der klinischen Bedeutung von nab-Paclitaxel stimmt Daiichi Sankyo der Entscheidung des IQWiG zu, dass in der vorliegenden Therapiesituation Paclitaxel und nab-Paclitaxel vergleichbar sind.</p> <p>Anschließend stellt das IQWiG jedoch die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität in Deutschland in Frage:</p> <p>„Nab-Paclitaxel ist für das vorliegende Anwendungsgebiet, wie bereits erläutert, nicht zugelassen. Das in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierungsschema von 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel an Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus erscheint für die Monotherapie ebenfalls niedrig angesetzt. In den Leitlinien wird vorwiegend auf eine Dosierung von nab-Paclitaxel von 125 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus verwiesen [11,12]. Daher ist fraglich inwieweit die eingesetzte Dosierung von nab-Paclitaxel die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet.“ (IQWiG-Berichte – Nr. 1289, S. 6 & S. 22)</p> <p>Die vom IQWiG festgestellte Äquivalenz der Vergleichsarme ist aus Sicht von Daiichi Sankyo für die Bewertung des Arzneimittels ausreichend. Eine weitergehende Beurteilung des Dosierungsschemas – und möglicherweise patienten-individuell</p>	<p>Diese Studien wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt und werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung wie folgt analog beurteilt.¹</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m² Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m² KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m² KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m² KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als</p>

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
	<p>notwendige Dosisanpassungen - kann nur zusammen mit den Fachgesellschaften erfolgen. Die von den Fachgesellschaften bereits im Verfahren zu Atezolizumab (Verfahren 2019-10-01-D-470) vorgebrachten Argumente stützen aus Sicht von Daiichi Sankyo das Vorgehen des pU im vorliegenden Fall.</p> <p>Trotz der Kontroverse um die Dosierung von nab-Paclitaxel ist dem IQWiG hier eine ausgewogenen Nutzenbewertung gelungen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel geeignet sein können.</p> <p>In der vorgelegten Studie KEYNOTE 355 wurde sowohl nab-Paclitaxel als auch Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind.</p> <p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
		<p>nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m² KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt.</p> <p>Für Paclitaxel finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie in der Fachinformation. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
		<p>lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten.</p> <p>Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die wöchentliche Gabe akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Paclitaxel. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
		<p>und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
		Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.9 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	09.03.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
13, 7-14	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Anders als bei der Nutzenbewertung von Atezolizumab, bei der als Komparator ausschließlich nab-Paclitaxel eingesetzt wurde, werden in der vorliegenden Situation in der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 355 sowohl Paclitaxel als auch nab-Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen zum Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind. Die hieraus resultierende Unsicherheit wird jedoch bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.2).</i></p> <p>Nab-Paclitaxel wird angewendet für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. Obwohl nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist, begrüßt Pfizer es, dass die vorliegende Evidenz trotzdem herangezogen wird, aufgrund der vorhandenen Evidenz der Subgruppenanalysen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthracyclin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Der Wirkstoff nab-Paclitaxel aus der Wirkstoffklasse der Taxane ist nicht zugelassen zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Um nachzuweisen, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend vergleichbar mit einem im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten verschiedener klinischer Studien in seinem Dossier dargelegt. Es handelt sich hierbei zum einen um die Studien von Luhn 2019 (Flatiron Health Datenbank), Gradishar 2005 (Studie CA0120-0) und Rugo 2015. Darüber hinaus wurden die Studien von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
	<p>in der KEYNOTE 355 Studie, welche keine wesentlichen Effektmodifikationen zeigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	<p>Diese Studien wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vorgelegt und werden vom G-BA für die vorliegende Bewertung wie folgt analog beurteilt.¹</p> <p>Von diesen eingereichten Studien erscheinen aus Sicht des G-BA insbesondere die Publikationen von Gradishar 2009 und Gradishar 2012 geeignet. Diesen liegt eine Phase II-Studie zugrunde, in welche Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasierenden Brustkrebs in die Studienarme 1. nab-Paclitaxel 300mg/m² Körperoberfläche (KOF) dreiwöchentlich, 2. nab-Paclitaxel 100mg/m² KOF wöchentlich, 3. nab-Paclitaxel 150mg/m² KOF wöchentlich sowie 4. Docetaxel 100mg/m² KOF dreiwöchentlich randomisiert wurden. Aus der Publikation Gradishar 2009 sind Ergebnisse zum Therapieansprechen (Progressionsfreies Überleben und Overall Response Rate) zu entnehmen. Daten zum Gesamtüberleben lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, diese wurden innerhalb der Publikation aus dem Jahr 2012 dargestellt.</p> <p>Wenngleich die statistische Aussagekraft dieser Phase II-Studie begrenzt ist, und auch die Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse in einer Phase III-Studie zu bestätigen seien, erachtet der G-BA die Studie im Sinne einer best verfügbaren Evidenz als</p>

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
		<p>hinreichend geeignet, um für eine Beurteilung der Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber einem im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab zugelassenen Taxan, hier Docetaxel, herangezogen werden zu können. Diese Beurteilung erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel geeignet sein können.</p> <p>In der vorgelegten Studie KEYNOTE 355 wurde sowohl nab-Paclitaxel als auch Paclitaxel als Komparatoren eingesetzt. Anhand von Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) lässt sich abschätzen, dass die Ergebnisse zum Vergleich Pembrolizumab mit nab-Paclitaxel hinreichend auf einen Vergleich Pembrolizumab mit Paclitaxel anwendbar sind.</p> <p>Darüber hinaus werden für diese Beurteilung die Stellungnahmen seitens klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zu dieser Fragestellung herangezogen. Diese weisen insgesamt auf die Relevanz von nab-Paclitaxel in der vorliegenden Therapiesituation hin. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter auch der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), in welchen</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
		<p>nab-Paclitaxel entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die vorliegenden Daten aus der Studie KEYNOTE 355 zu nab-Paclitaxel als Komparator hinreichend geeignet sind, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vornehmen zu können.</p> <p>Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der in der Studie KEYNOTE 355 regelhaft verwendeten Dosierungen von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>In Bezug auf die Dosierung von nab-Paclitaxel wird in Leitlinien vorwiegend auf eine Dosierung von 125 mg/m² KOF wöchentlich an den Tagen 1,8 und 15 eines 28 Tageszyklus abgestellt.</p> <p>Für Paclitaxel finden sich keine dezidierten Angaben zur Dosierung von Paclitaxel als Monotherapie in der Erstlinie in der Fachinformation. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet. Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das in der Studie KEYNOTE 355 angewendete Dosierungsschema mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen und</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
		<p>lässt eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vermuten.</p> <p>Auch in den Stellungnahmen klinischer Experten wurde sowohl die in der Studie KEYNOTE 355 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel kritisch diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch sowohl eine reduzierte Dosierung als auch die wöchentliche Gabe akzeptabel sein. In die vorliegende Studie wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten, welche sich zu Studienbeginn in einem gemäß ECOG-Performance Status guten Allgemeinzustand befanden, eingeschlossen.</p> <p>Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Paclitaxel. Gemäß Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 355 musste eine (neo)adjuvante Therapie mit Anthrazyklinen erfolgt sein, eine Kontraindikation für Anthrazykline vorliegen oder Anthrazykline gemäß Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes nicht die beste Behandlungsoption darstellen. Es liegen jedoch keine Daten vor, anhand derer überprüft werden kann, ob Anthrazykline tatsächlich für keine Patientin bzw. keinen Patienten mehr in Frage kommen. Des Weiteren bleibt auf Basis der Patientencharakteristika unklar, inwiefern für Patientinnen</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
		<p>und Patienten auch eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, nab-Paclitaxel als hinreichend geeigneten Komparator für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte nab-Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
		Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Literaturverzeichnis

5.10 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	09. März 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2022 eine Nutzenbewertung für Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen für erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Bei der Saldierung der Effekte überwiegen demnach die Vorteile im Gesamtüberleben die Nachteile bei unerwünschten Ereignissen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und verweist.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevanz des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</p> <p>Für den Endpunkt hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegen Vorteile für Pembrolizumab vor. Diese Effekte werden jedoch in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Beobachtungszeiten verkürzt seien. Nach Auffassung des vfa ist der Endpunkt aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen unmittelbar patientenrelevant und ist daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu den herangezogenen Endpunkten:</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der Studie KEYNOTE 355 operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Auswertung erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 355 mittels der mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Operationalisiert wurde die Erhebung der Symptomatik als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Hierbei wurde eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für die Skala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 ergibt sich für die Skala „Symptome im Armbereich“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel.</p> <p>Beim Gesundheitszustand, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte in der visuellen Analog Skala des EQ-5D (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Morbidität sowohl ein Vorteil als auch ein Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel oder Paclitaxel vor. Insgesamt ergibt sich kein relevanter Unterschied.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Pembrolizumab Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: 5-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Vincristin, Vinorelbin, Bevacizumab und Atezolizumab.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie (Strahlentherapie) kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in vorliegender Therapiesituation in Betracht.</p> <p>zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegt folgender Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Atezolizumab; Beschluss vom 2. April 2020 <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab liegen folgende Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau – Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 ausgeschlossene Methoden: Protonentherapie beim Mammakarzinom

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet sich auf den dreifach-negativen Rezeptorstatus bezieht, werden keine endokrinen Therapien sowie Therapien, die ausschließlich bei HER2-positivem Brustkrebs angezeigt sind, berücksichtigt.</p> <p>Die Evidenz für Therapieoptionen im Anwendungsgebiet bezieht sich nur zum Teil explizit auf die Patientenpopulation mit nachgewiesenem dreifach-negativen Brustkrebs. Auch in den Therapieempfehlungen der Leitlinien wird das Merkmal „dreifach-negativer Brustkrebs“ überwiegend nicht explizit adressiert; eine entsprechende Differenzierung ergibt sich jedoch aufgrund distinkter Empfehlungen für Patientinnen mit HER2-positivem bzw. Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs.</p> <p>Auf Basis einhelliger Leitlinienempfehlungen stellt die zytotoxische Chemotherapie den Therapiestandard für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal fortgeschrittenem dreifach Rezeptor-negativem Brustkrebs dar, dabei soll die Chemotherapie ein Anthrazyklin oder ein Taxan enthalten. Dabei stellt sowohl die Monochemotherapie mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als auch die Kombinationstherapie eine etablierte Behandlungsoption dar.</p> <p>Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kommen demnach als Monotherapien Doxorubicin, Doxorubicin liposomal, Epirubicin und Docetaxel, sowie Paclitaxel in Betracht.</p> <p>Die Kombinationstherapie besteht vorwiegend aus der Kombination verschiedener Chemotherapien, darunter ein Anthrazyklin oder ein Taxan oder beide in Kombination. In Frage kommende Kombinationschemotherapien gemäß Evidenz und Zulassung sind Paclitaxel in Kombination mit einem Anthrazyklin (Epirubicin + Paclitaxel) sowie in Kombination mit Gemcitabin, Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin sowie in Kombination mit Capecitabin, Doxorubicin (auch liposomal) + Cyclophosphamid, Epirubicin + Cyclophosphamid, Epirubicin + Docetaxel sowie Epirubicin + Paclitaxel.</p> <p>Die vorstehend genannten Mono- und Kombinationschemotherapien sind für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen geeignet.</p> <p>Die Kombinationschemotherapie weist stärkere Effekte auf, ist aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet. Sie kann z.B. bei raschem Tumorwachstum oder starken Beschwerden angezeigt sein. Zusätzlich kommt auch die Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab in Betracht. Dabei stellt Bevacizumab aufgrund der Evidenzlage eine mögliche, aber keine regelhafte Therapieoption dar.</p> <p>Auf Basis der Evidenz können Anthrazykline und Taxane auch angewendet werden, wenn Anthrazykline und/oder Taxane</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bereits in der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie eingesetzt wurden und ein entsprechend später Rezidiv auftritt. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde deshalb davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die bereits eine adjuvante oder neoadjuvante Taxan- und/oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben und ein entsprechend später Rezidiv auftritt, für eine erneute Behandlung des metastasierten Brustkrebses mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen grundsätzlich geeignet sein können.</p> <p>Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung auch Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Verfügung. Mit dem Beschluss vom 2. April 2020 wurde durch den G-BA für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller 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: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab (D-752)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 28. März 2022

von 10:00 Uhr bis 10:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Miller

Frau Dr. Urban

Frau Metterlein

Frau Rettelbach

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Emons

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Dr. Hack

Herr Dr. Finzsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Gabriel

Herr Dr. Kayser

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Luig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Fischer

Herr Dr. Menzler

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, es ist Montag, Anhörungstag. Wie gewohnt: Wir beginnen mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemo, neues Anwendungsgebiet, jetzt in der Kurzform lokal rezidivierendes nicht resezierbares oder metastasiertes TNBC mit PD-L1-exprimierten Tumoren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Februar dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, MSD Sharp & Dohme, Daiichi Sankyo Deutschland, Gilead Sciences, Pfizer Pharma, Roche Pharma, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Senologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Es müssten für den pharmazeutischen Unternehmer zugeschaltet sein Frau Miller, Frau Dr. Urban, Frau Metterlein und Frau Rettelbach, für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Schmidt, für die DGHO Frau Professor Lüftner und Herr Professor Wörmann, für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Professor Emons.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Der ist heute verhindert. Ich bin als einziger Vertreter hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön, Herr Ludwig. – Für Gilead Herr Hack und Herr Dr. Finzsch, für Pfizer Frau Gabriel und Herr Kayser, für Roche Frau Dr. Berning und Frau Dr. Luig, für Daiichi Frau Fischer und Herr Dr. Menzler und für den vfa Herr Bussilliat. – Danke schön. Sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einführend etwas zum neuen Anwendungsgebiet zu sagen, und danach würden wir in die übliche Frage- und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Rettelbach, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können. Ich möchte Ihnen zunächst meine Kolleginnen vorstellen: Das ist zum einen Frau Metterlein, HTA, die das Dossier erstellt, dann Frau Miller; sie ist die zuständige Managerin Market Access, und Frau Urban, unsere Kollegin von Medical Affairs, die unter anderem für die Indikation des Mammakarzinoms zuständig ist. Mein Name ist Anja Rettelbach, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Wie Sie eingangs gesagt haben, ist Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden Triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren bei Erwachsenen, die keine vorhergehende Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, zugelassen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter dieser Patientinnen beträgt 53 Jahre; es sind jedoch auch häufig jüngere Frauen betroffen. Insbesondere im metastasierenden Stadium liegt eine sehr schlechte Prognose vor. Die mediane Überlebenszeit dieser Frauen liegt in der Regel zwischen neun und 13 Monaten.

Die Zulassung und auch die Nutzenbewertung stützen sich auf Daten der randomisierten Placebo-kontrollierten doppelblinden multizentrischen Phase-III-Studie KEYNOTE 355. Die

daraus vorgelegte nutzenbewertungsrelevante Taxan-Teilpopulation wurde vom IQWiG zur Bewertung des Zusatznutzens anerkannt. Die Chemotherapieoption im Komparatorarm der Studie entspricht dem Leitlinienstandard für die Erstlinienbehandlung des Triple-negativen Mammakarzinoms. Nab-Paclitaxel ist im therapeutischen Nutzen als hinreichend vergleichbar mit den im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen anzusehen und stellt somit eine gleichwertige Alternative zu dem zugelassenen Taxan Paclitaxel dar.

Die in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierung von Paclitaxel und Nab-Paclitaxel ist hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit der Taxane im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Monotherapie auch als angemessen zu betrachten; denn in mehreren Studien konnte das günstige Nutzen-Risiko-Profil für das Dosierungsschema festgestellt werden. Außerdem stellen die Einschlusskriterien in KEYNOTE 355 sicher, dass die eingeschlossenen Patienten jeweils diejenige Chemotherapie erhalten haben, die für sie die beste Behandlungsoption darstellt. Aus Sicht von MSD besteht daher keine Unsicherheit bezüglich des Kontrollarms, und die vorgelegte Taxan-Teilpopulation sollte somit voll umfänglich für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie das Sterberisiko signifikant – und das bei einem bekannten Nebenwirkungsprofil, das gut zu behandeln ist. Daher ergibt sich für MSD in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach. – Ich will sofort bei dem anknüpfen, was Sie gerade ausgeführt haben, bei der Frage, ob es Unsicherheiten im Kontrollarm gibt oder nicht. Das IQWiG hatte Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zVT gesehen, vor allem hinsichtlich der Vergleichbarkeit und des eingesetzten Dosierschemas von Paclitaxel und Nab-Paclitaxel sowie Unklarheiten bezüglich der fehlenden Eignung von Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Anthrazyklin. Wir haben jetzt im schriftlichen Stellungnahmeverfahren gesehen, dass vonseiten der Kliniker kontroverse Einschätzungen zu diesem Kontrollarm abgegeben werden. Auf der einen Seite wird betont, dass die in der Studie KEYNOTE 355 gewählte Chemotherapieauswahl und die Dosierung dem klinischen Standard entsprechen und somit als Komparator akzeptiert werden könnten, auf der anderen Seite sehen aber auch Stellungnehmer die Bedenken, die das IQWiG adressiert hat und sagen, die Vergleichbarkeit sei nicht gezeigt und zudem die in der Studie eingesetzte Dosierung nicht der empfohlenen Dosierung entsprechend. Wir würden gerne von Ihnen hören, wie Sie die Umsetzung der zVT im Vergleichsarm sehen. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte, aber ich würde jetzt einmal alle Fachgesellschaften durchgehen. – Ich sehe eine Hand. Herr Professor Schmidt, bitte schön. – Sie müssen sich entstimmern, Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das war ein Anfängerfehler; tut mir leid. – Guten Morgen! Das ist eine wichtige Frage. Letztendlich sehen wir es so, wie – ich nehme an, auch die meisten anderen Fachgesellschaften –, dass Taxane 90 mg, Tag 1, 8, 15, Q4W, also alle vier Wochen, und ebenso Nab-Paclitaxel 100 mg ein adäquater und sehr häufig in Studien und in der Realität in der klinischen Praxis eingesetzter Taxan-haltiger Vergleichsarm ist, sodass wir die Bedenken des IQWiG nicht nachvollziehen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Wer möchte weiter? – Herr Professor Hartkopf, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich würde Herrn Schmidt zustimmen. Es gibt unterschiedliche Regime bei sämtlichen Chemotherapeutika, die in der klinischen Praxis teilweise vom Standort abhängig mal so und mal so eingesetzt werden. Aber grundsätzlich ist das Schema, das hier gewählt worden ist, ein Schema, das in der klinischen Routine sehr häufig vorkommt. Was ich auch noch betonen möchte, ist: Auch das Nab-Paclitaxel, das eigentlich laut Fachinfo erst ab

der Zweitlinie zugelassen ist, wird in der klinischen Praxis durchaus sehr gerne und sehr häufig bereits in der Erstlinie eingesetzt und auch in der so verwendeten Dosierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Gibt es weitere Wortmeldungen dazu? Keiner? – Frau Lüftner schreibt: Dem ist nichts hinzuzufügen. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage dazu – ich weiß nicht, ob sich die AkdÄ jetzt noch äußert – an die DGGG und die AkdÄ. Sie haben eben zu der Dosierung 90 bzw. 100 mg/m² Körperoberfläche ausgeführt, dass die in der Praxis eingesetzt wird und Sie die als hinreichend betrachtet haben. Es ging aber auch um die wöchentliche Applikation, also nicht nur um die Dosierung insgesamt, sondern auch um die wöchentliche Applikation, die von der Fachinformation abweicht. Da hatten Sie in der Stellungnahme – also Woche 1, 2 und 3 und Woche 4 die Pause – gesagt, dass das der akzeptierte leitliniengerechte Standard sei und Evidenz für überlegene Wirksamkeit und geringere Toxizität der wöchentlichen Gabe angeführt, sogar gesagt, dass das die präferierte Gabe wäre, wenn ich das richtig verstanden habe.

(Zuruf: Absolut!)

Möchten Sie hierzu vielleicht kurz ausführen? Das wäre schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Professor Lüftner und Herrn Professor Ludwig.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist eine ganz wichtige Frage. Tatsächlich ist die wöchentliche Fraktionierung ein absoluter Standard, und es ist auch so, dass die Hämatotoxizität vor allen Dingen deutlich reduziert ist und die Gesamttherapie wesentlich besser steuerbar im Vergleich zu der dreiwöchentlichen Therapie. Das kann man mal durchrechnen. Wenn man die 175 mg/m² mit dem Paclitaxel auf die wöchentliche Dosierung und die Pausen umrechnet, ist das ein Faktor von circa 1,6 an Dosisdichte. Was bei so einem chemotherapeutisch immer in die Resistenz gehenden Tumor wie dem Triple-negativen Mammakarzinom extrem wichtig ist, ist, die Dosisdichte zu wahren, und gleichzeitig sind die Steuerbarkeit und die Toxizität sehr reduziert. Deshalb ist eigentlich wöchentlich fraktioniertes Paclitaxel sowohl in der Adjuvans, Neoadjuvans wie auch in der metastasierten Situation weltweit ein Standard, und es macht keiner mehr 175 mg/m² beim Mammakarzinom. Das ist auch in jeder Leitlinie so. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich beziehe mich jetzt nicht auf die Dosierung von Paclitaxel, sondern auf unsere beiden Kritikpunkte, die sich mit der IQWiG-Stellungnahme decken, dass das Nab-Paclitaxel für diese Indikation nicht zugelassen ist und dass die Patienten keine Anthrazykline erhalten haben. Beides sind Punkte, die uns sehr daran erinnern, was mit Atezolizumab damals mit Paclitaxel passierte. Nachdem dann in einer Folgestudie etwas anderes durchgeführt wurde, war der Vorteil nicht mehr sichtbar. Von daher, denke ich, sollte man diese damaligen Fehler nicht wiederholen. Deshalb haben die Mammakarzinom-Experten der AkdÄ eindeutig gesagt, dass sie derzeit diesen Zusatznutzen, der von den Hämatologen, Onkologen suggeriert wurde, nicht sehen. Ich muss sagen: Ich bin kein absoluter Spezialist für Mammakarzinome, aber nach der Lektüre der Unterlagen kann ich mich diesem Votum absolut anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt noch einmal Frau Professor Lüftner, weil ich vermute, Sie replizieren auf Herrn Ludwig, dann wäre Herr Vervölgyi dran. – Bitte schön, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist ein ganz guter und wichtiger Punkt, aber wir müssen vor Augen haben, dass diese Patientinnen üblicherweise bereits Anthrazykline erhalten haben

– mit viermal AC, das heißt, mindestens 240 mg/m². Das heißt, man hat relativ wenig Luft nach oben, um an eine Grenzdosis zu geraten, die dann mit einer deutlichen Herztoxizität, also kardialen Toxizität, einhergeht. Das heißt, würde ich mit Anthrazyklin starten, selbst wenn es funktioniert, ich kann es nicht ausreichend lange fortsetzen, ohne zwingend in die Grenzdosis zu kommen. Des Weiteren haben diese Patientinnen ein sehr kurzes rezidivfreies Intervall, und man ist sowieso schon gezwungen, Substanzen zu nehmen, die man meistens schon mal genommen hat. Dann ist der Weg gerade zu Nab-Paclitaxel, das nicht so eine vollständige Kreuzresistenz und eine andere Biomodulation hat, sehr hilfreich. Das heißt, was da benannt wird, das ist nicht falsch, es ist nur nicht mit der Realität bei einer remittierenden Patientin vereinbar. – Vielen Dank.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Vielleicht kurz als Replik auf das, was Frau Lüftner gerade gesagt hat: In der Studie hatten 60 Prozent der Patientinnen noch keine Anthrazykline. Sie haben gerade gesagt, die hätten das in der Regel alle schon bekommen. Hier ist es aber noch nicht der Fall. Vielleicht könnten Sie dazu ausführen, wie das in dem Fall ist, wenn die Patientinnen noch keine Anthrazykline in der Erstlinie oder im adjuvanten Bereich bekommen haben.

Ich habe anschließend an das, was Frau Müller gerade gefragt hat, eine andere Frage. Sie haben ausgeführt, Frau Lüftner, dass die dreiwöchentliche Gabe nicht mehr Standard ist und in der Leitlinie die wöchentliche Gabe empfohlen wird; das ist auch richtig so. Wir haben nicht kritisiert, dass von der dreiwöchentlichen Gabe abgerückt wurde, sondern wir haben hier eine andere Situation, zumindest in Teilen, dass an den Tagen 1, 8 und 15 Paclitaxel gegeben und an dem Tag 21 eine Pause gemacht wird, was etwas anderes ist als die wöchentliche Gabe. Diese Empfehlungen finden sich eigentlich nicht in den Leitlinien. In den Leitlinien gibt es zu Paclitaxel in der S3-Leitlinie keine Empfehlung zur Dosierung, und in der NCCN-Leitlinie ist die wöchentliche empfohlen. Mit der Pause, das stimmt, das wird in Zulassungsstudien so gemacht, aber eigentlich gibt es dazu keine Entsprechung in den Leitlinien, also eine Empfehlung dazu. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Jetzt habe ich Frau Lüftner und danach Herrn Schmidt. – Bitte schön, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ja, das ist richtig, was Sie anführen, das ist ein ganz wichtiger Punkt. Da spreche ich aus der persönlichen Erfahrung, weil ich 1996 eine der ersten Studien zum wöchentlich fraktionierten Paclitaxel gemacht habe. Da gibt es tatsächlich eine Vielzahl von Schemata. Die Dosierungen gehen von 80/90 und 100 mg/m² und Woche bis zu im Schnitt Woche 1 bis 6 und dann eine Woche Pause oder zwei Wochen Pause. Fakt ist allerdings, dass man diese Therapie bei einer metastasierten Patientin nicht ohne Pausen machen kann, weil sie sonst eine zu rasche und zu starke Inzidenz an Polyneuropathien bekommen, und sie sind sonst zu stark an die Klinik angebunden. Die brauchen auch einmal eine Woche Luft und nicht den Weg in die Klinik. Deshalb ist es sehr wohl ein internationaler Standard, Tag 1, 2, 3 oder Tag 1, 8 und 15, eine Woche Pause. Man könnte es auch durchgeben. Da gebe ich Ihnen recht, aber spätestens in der Woche 8 müssen Sie sowieso pausieren, weil es dann einfach nicht mehr geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Schmidt zur Ergänzung.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das ist absolut richtig. Ich persönlich gehöre auch zu den Kolleginnen und Kollegen, die eher zum wirklich konsequent wöchentlichen neigen, bei einer etwas geringeren Dosis mit 80 mg bei Paclitaxel, aber es ist in der Realität ganz genauso, wie es Frau Professor Lüftner gesagt hat. Früher oder später, nach fünf Wochen, nach acht Wochen, muss man unbedingt eine Pause machen, weil die Patientin das letzten Endes nicht mehr ohne Pause toleriert. Von daher kann ich auch nur sagen: Die S3-Leitlinie ist leider etwas betagt, weil das vorhin angesprochen worden war. Ich denke, in unserem neuen Update wird

das wöchentliche Paclitaxel – und ich gehe davon aus, wöchentlich das Nab-Paclitaxel – erwähnt werden, und auch, wenn es hier zugegeben keine Zulassung gibt, aber das ist der Lauf der Therapieoptimierung, die über Therapieoptimierungsstudien erreicht werden.

Es gibt hinreichend Daten, wirklich sehr viele, eine sehr breite Datenbasis, dass das wöchentliche Regime in Abwägung Effektivität und Toxizität letztlich dem dreiwöchentlichen Paclitaxel-Regime überlegen ist, sodass ich es nach wie vor für eine absolut adäquate Therapie halte. Zu dem, was mit dem Atezolizumab vorhin völlig richtig von Herrn Professor Ludwig angesprochen wurde, hatten wir die positive Studie mit Nab-Paclitaxel, und dann kam eine negative Studie mit konventionellem Paclitaxel hinterher. Woran das lag, kann, glaube ich, keiner in letzter Konsequenz erklären. Aber jetzt zu diesem Beispiel: In dieser Studie mit Pembrolizumab, um die es jetzt geht, waren auch Patienten, die mit Paclitaxel behandelt worden waren. Da war die Hazard Ratio sogar noch etwas günstiger im Vergleich mit Nab-Paclitaxel. Also, das ist aus meiner Sicht als valides Gegenargument doch mit einem gewissen Fragezeichen zu versehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Jetzt hat sich Herr Professor Hartkopf noch gemeldet. Bitte schön, Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich wollte noch eine Sache hinzufügen, weil ich wahrscheinlich von den Kollegen her mit der Jüngste in der Runde bin. Ich kenne die Taxane Paclitaxel und Nab-Paclitaxel überhaupt nicht mehr in einer anderen Dosierung als wöchentlich. Ich habe das in der Zeit, in der ich onkologische Tageskliniken, große onkologische Tageskliniken betreue, noch nie anders gemacht. Bei den Schemata – wie gesagt, das haben wir schon mehrfach erwähnt – gibt es sehr viele, ich sage einmal, Spielvarianten, wie man es macht: 80 mg, 90, eine Woche Pause, nach Woche 3 eine Woche Pause, nach Woche 4 bis zu einer Woche Pause nach Woche 6 oder auch zwei Wochen Pause, nach Woche 6.

Zu dem anderen Punkt, den Herr Ludwig genannt hat, und zwar auch völlig korrekt, dass 60 Prozent der Patientinnen nicht mit Anthrazyklin vorbehandelt worden wären und entsprechend hier die Anthrazykline die Therapie der Wahl hätten sein müssen: Rein formal ist es korrekt, aber auch das wird – – Ich denke, da ist das Studiendesign letzten Endes der klinischen Praxis gerecht geworden. Es ist tatsächlich so, dass wir in der Erstlinie auch bei Patientinnen, die nicht mit Anthrazyklin vorbehandelt worden sind, sehr gerne die Taxane einsetzen, einfach aufgrund der Verträglichkeit, und das ist, wie gesagt, ein häufig eingesetzter Standard. Letzten Endes ist dem im Studiendesign gerecht geworden, indem man dem behandelnden Arzt die Wahl gelassen hat, welches Therapieschema er einsetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, sehr ausführlich. – Ich weiß nicht, ob ich noch eine kurze Nachfrage stellen darf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, bitte.

Frau Dr. Müller: Also, wir haben die zVT tatsächlich nach langer Diskussion so formuliert, dass die zVT eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie ist. Wir haben beides als Option benannt. Das IQWiG hebt auf die Zulassung von Paclitaxel bei der Kritik an der Anthrazyklin-Vortherapie ab, weniger auf die Praxis, weil gesagt wird: Eine entsprechende Zulassung von Paclitaxel, was einer von drei Komparatoren in der Studie ist, ist nur bei Patientinnen ausgesprochen, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder für eine solche Therapie nicht infrage kommen. Das entspricht im Wesentlichen den Einschlusskriterien der Studie. Das wurde bei den Einschlusskriterien, wenn ich das richtig verstanden habe – bitte korrigieren Sie mich vonseiten des Unternehmers –, so abgefragt. Meine Frage ist jetzt: Frau Professor Lüftner hat die Problematik bei Kardiotoxizität schon angesprochen. Wie ist der Stellenwert von Anthrazyklinen zu der Zeit gewesen, als Paclitaxel

die Zulassung erteilt wurde? Und wie ist der Stellenwert im Vergleich dazu von Anthrazyklinen in diesem Anwendungsgebiet jetzt? Hat sich da etwas geändert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Lüftner, Sie waren direkt angesprochen, dann Herr Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Vielen Dank für die Frage. – Ich stelle gerade fest, ich gehöre zu den Älteren in dieser Truppe; Herr Hartkopf, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte Herrn Hartkopf eben nicht widersprechen, weil das ein wenig altmodisch aussieht. Ich hätte gesagt: Frau Lüftner ist per se die Jüngste, ad definitionem, aber gut, es ist okay.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist übel. – Also, Tatsache ist: Als ich in die Polikliniken kam, gab es nichts anderes als Anthrazykline und CMF. Das muss man sich immer vor Augen halten. Da hat man mit den Anthrazyklinen alles Mögliche gemacht, sie wöchentlich fraktioniert oder sonst wie gestaltet, nur um noch irgendeine Behandlungsidee für Patientinnen zu generieren. Das heißt, die Anthrazykline waren lange etabliert, als die Taxane kamen, und selbstverständlich hat sich dann herausgestellt, dass hier das Management und die Verträglichkeit deutlich besser sind. Ich will sagen: Man kann es auf das Anthrazyklin nicht einfach so herunterbrechen. Ein Anthrazyklin an sich würde man gemeinhin mit einem Cyclophosphamid geben. Ganz selten wird man hingehen und es als Monotherapie geben. Dann hat man per definitionem eine zwei- oder dreiwöchentliche Therapie, eine hoch emetogene Situation, in der man die Patientinnen eigentlich – tut mir leid, wenn ich es so sagen muss – latent unterschwellig quält. Warum muss ich das tun, wenn ich eine sehr gut verträgliche Therapie mit einem Taxan habe, die ich ausgesprochen gut und ohne die Patientin zu lädieren, geben kann? Das ist nicht schlüssig. Das widerspricht unserem grundlegenden Ansatz, nicht zu schaden. Da kommt man nicht drumherum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Lüftner. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Schmidt, dann Herrn Rhode vom MD. – Bitte schön, Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Es ist absolut richtig, was unsere Jüngste, Frau Professor Lüftner, ausgeführt hat: Es ist keine Frage, dass damals, wenn man so will, die Anthrazykline relativ neu waren, als sie als Erstes in die metastasierte Situation wie das neue Medikament hineingekommen sind. Mittlerweile werden die Patienten, wenn eine Chemotherapie-Indikation und keine Kontraindikation gegen Anthrazykline bestehen, in der Primärsituation beim frühen Mammakarzinom flächendeckend mit Anthrazyklinen vorbehandelt, sodass die Situation jetzt wirklich eine andere geworden ist. Damals war der Stellenwert in Relation zu den Taxanen ein etwas anderer als heute. Heute gibt es hinreichend Studien, auch relativ betagte Studien, die zeigen, dass Taxane von der Effektivität her zumindest vergleichbar sind, aber unter dem Strich – die Emetogenität der Anthrazykline war angesprochen worden – etwas besser steuerbar für die Patientinnen in der palliativen Situation. Wir müssen uns immer vor Augen führen, das fortgeschrittene Mammakarzinom ist eine palliative Situation. Jetzt ist es tatsächlich sinnvoller, die Patienten mit Taxanen zu behandeln. Das hat sich über die letzten 20 Jahre sicherlich etwas verändert, aber auch das ist der Lauf der Dinge, der Lauf zahlreicher Therapieoptimierungsstudien, die notwendigerweise über die ursprünglich vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Zulassung nach Wortlaut, was in der Fachinformation steht, hinausgeht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Jetzt hat sich noch Herr Professor Wörmann gemeldet, dann Herr Rhode vom MD und danach Herr Hastedt vom GKV-SV. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss nichts von dem wiederholen, was die jüngeren Kolleginnen und Kollegen gesagt haben. Es ist alles genauso, wie die Realität. Der Punkt, warum ich mich eingehakt habe, ist: In der Studie haben sich 55 Prozent der Kliniker für Gemcitabin/Carboplatin als Chemotherapie entschieden, um deutlich zu machen, wo wir in

der Realität sind. Deshalb ist es, glaube ich, wichtig, das sehr ernstzunehmen, was die Kollegen gerade gesagt haben, wie Taxane jetzt gegeben werden, aber auch, dass es inzwischen durchaus sehr gängig ist, Substanzen einzusetzen, die nicht zugelassen, aber hier mit dem Platin hochwirksam sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Rhode, Herrn Hastedt, dann Frau Teupen. – Herr Dr. Rhode, bitte.

Herr Dr. Rhode: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Professor Wörmann hat schon einen ganz kleinen Teil meiner Frage vorweggenommen. Für mich hat sich bei der Lektüre des Dossiers die Frage gestellt, wieso Nab-Paclitaxel in die Bewertung aufgenommen worden ist, jedoch die Bewertung von den Platinen nicht, die in Deutschland ebenfalls zum Standard gehören und eingesetzt werden. Vielleicht kann mir der pharmazeutische Unternehmer noch einmal eine gewisse Nachhilfe geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte für den pU antworten? – Bitte schön, Frau Miller.

Frau Miller (MSD): Sehr gerne gehen wir noch einmal kurz darauf ein und erläutern unser Vorgehen und unsere Strategie. Wir haben in unserem Dossier die nutzenbewertungsrelevante Population dargestellt. Wie eingangs erläutert, ist das die Taxan-Teilpopulation. Hintergrund für dieses Vorgehen ist: Wir haben primär auf die zulassungskonforme Population eingegrenzt, also auf unseren Biomarker, in dem Fall die PD-L1-Expression, im nächsten Schritt auf die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie. Grundlage ist hier das Beratungsgespräch, das 2019 stattfand, in dem der G-BA als zVT die Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Chemotherapie unter Berücksichtigung der Zulassung als zVT definiert hat. Wir haben eingangs erläutert, dass wir die Evidenz als ausreichend oder umfangreich ansehen, um von einer Vergleichbarkeit von Nab-Paclitaxel hinsichtlich des therapeutischen Nutzens mit den im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen ausgehen zu können. Daher haben wir neben Paclitaxel eben auch dieses Nab-Paclitaxel herangezogen.

Auf das Gemcitabin/Carboplatin, was Sie ansprachen, sind wir nicht dezidiert eingegangen. Hintergrund ist wie gesagt die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie. Wir haben aber die zulassungskonforme Gesamtpopulation inklusive der Gemcitabin/Carboplatintherapierten Patienten ebenfalls im Dossier dargestellt, und auch für diese Gesamtpopulation zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rhode, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Rhode: Noch nicht so ganz, weil Nab-Paclitaxel genauso off Label ist, als wenn Sie Platin eingesetzt hätten. Ich habe noch nicht ganz verstanden, warum das eine hineingenommen wurde und das andere nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben sich dazu gemeldet. – Ich habe Sie dazu noch auf dem Zettel, Frau Müller. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gemcitabin ist nur in Kombination mit Paclitaxel beim Mammakarzinom zugelassen. Ich denke, das war der Grund für den G-BA, sich so zu entscheiden, auch wenn die Realität anders ist. Aber ich nehme an, das ist der Hauptgrund. Ich will mich da jetzt nicht einmischen, Frau Müller, wird es besser wissen. Aber die Zulassung ist nicht mit Carboplatin.

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

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. – Wir haben uns die Frage auch gestellt, zumal wir gerade eine Beauftragung, aber nachdem das Dossier eingereicht wurde, für platin triple-negative breast cancer erteilt und die Evidenz, da wir das beauftragt haben, sozusagen auch für hinreichend gut gehalten haben. Aber: Die Problematik ist – – Also, ich muss einmal ganz klar

sagen: Wir haben damals die zVT wegen dem Off-Label-Use so bestimmt. Nab-Paclitaxel hatten wir von vornherein wegen der Bedeutung in der Praxis unter bestimmten Bedingungen in die zVT hineinformuliert, dass das bereits anerkannt wird, wenn hinreichende Vergleichbarkeit gezeigt werden kann. Wir haben als G-BA bei Atezolizumab die Entscheidung gefällt – das war eine Studie nur gegen Paclitaxel –, dass wir das als hinreichend vergleichbar ansehen, um die Studie heranzuziehen. Das ist sozusagen das, womit der pU gearbeitet hat. Ich wollte einfach noch mal sagen: Da müssen wir uns als G-BA vielleicht eher an die Nase fassen, ob wir möglicherweise zu einem früheren Zeitpunkt darüber hätten nachdenken können. Ich wollte nur bemerken: Es ist nicht ganz einfach, wenn wir eine laufende Bewertung haben, eine Off-Label-Bewertung, wozu sich die Experten erst einmal äußern müssen, wenn wir jetzt dem Entschluss, einen OLU Komparator in die zVT explizit aufzunehmen, vorgreifen. Das ist auch nicht so ganz einfach.

Aber ich wollte fragen, welchen Stellenwert Platinderivate haben und welchen Stellenwert Atezolizumab in Kombination mit Paclitaxel hat. Das hat die DGHO sehr hervorgehoben, dass das jetzt in der Praxis der neue Standard wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu habe ich jetzt Herrn Wörmann, Frau Lüftner und Herrn Ludwig. Danach geht es weiter mit Herrn Hastedt und Frau Teupen. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich stimme Ihnen völlig zu, Frau Müller. Ich denke, dass es gut gewesen wäre, Platin hineinzutun. Es gab zwei Jahre lag-time bei der Off-Label-Kommission. Wir sind jetzt fleißig, sodass wir schon relativ viel abgearbeitet haben. Da ist das Platin dabei. Insofern können wir das, glaube ich, jetzt nicht anders darstellen, als wir es getan haben. Ich weiß nicht, welche formalen Möglichkeiten Sie noch haben. Aber ich glaube, die Daten aus der Studie und der Entscheidung der Kliniker zeigen ziemlich eindeutig, dass Platin hier einen hohen Stellenwert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt Frau Lüftner, dann Herr Ludwig und Herr Schmidt, und dann machen wir mit Herrn Hastedt weiter.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich finde es extrem gut, dass man sich jetzt entschieden hat, Platin besser zu berücksichtigen. Das ist sicherlich beim Triple-negativen Mammakarzinom unverzichtbar. Sie sehen, wie wichtig das für die Kliniker ist. Ich habe an der 355-Studie teilgenommen, und alle meine Patientinnen haben Gemcitabine/Carboplatin bekommen, weil in Deutschland schlichtweg die Behandlungsrealität ist, dass die Patientinnen üblicherweise die Majorität im Screening oder in einem höheren Tumorstadium entdeckt worden sind, damit adjuvant mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt sind und damit eine nicht kreuzresistente Therapie wie Gemcitabine und Carboplatin unverzichtbar ist. Ich habe meine Patientinnen genauso in diesem Arm eingebracht. Den Weg zu den Platinen anzuerkennen, ist für die Zukunft mehr als hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt Herr Ludwig, dann Herr Schmidt, Herr Hastedt, Frau Teupen. – Bitte schön, Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Kurz und klar: Dem, was von Herrn Wörmann und Frau Lüftner gesagt wurde, kann ich nur zustimmen. Ich habe aber noch zwei andere Aspekte, die ich kurz ansprechen wollte. Das ist einmal, dass wir hinsichtlich der Sicherheit an dieser Studie kritisiert haben, dass die verzögert auftretenden unerwünschten Ereignisse – und die sind nach Checkpointinhibitoren sehr relevant –, nicht richtig erfasst wurden. Das halte ich für ein Manko dieser Studie. Der zweite Punkt, Frau Lüftner: Als hämatologischer Onkologe habe ich in meinem Leben sehr viel mit Anthrazyklinen zu tun. Ich muss sagen, ich finde Ihre Aussagen zu den Anthrazyklinen etwas zu dramatisch. Wir setzen sie noch regelmäßig ein. Wenn man sich pharmakologisch und supportiv damit auskennt, sind es sehr wirksame Zytostatika, die man nicht generell in die zweite Reihe schieben sollte. Ich glaube, die Anthrazykline haben gerade bei hämatologischen Malignen noch einen hohen Stellenwert. Man kann sie auch,

wenn man weiß, was kumulative Höchstdosis ist und was man während der Therapie überwacht, weiterhin sehr gut verwenden. – Aber vielleicht könnte man sich noch kurz dazu äußern, warum letztlich diese verzögert aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach den Checkpointinhibitoren nicht richtig dokumentiert wurden. Das würde mich interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt habe ich Frau Lüftner zur Replik, dann Herrn Professor Schmidt, Herrn Hastedt und Frau Teupen und der pU vielleicht zur Fragestellung von Herrn Ludwig.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Zwei ganz wichtige Punkte: Ich habe nicht gesagt, dass wir die Anthrazykline nicht nutzen und auch nicht, wenn es gerade noch geht, bei diesen Patientinnen, die meistens nur zwei Linien an Chemotherapie und selten eine dritte haben, dass wir die Anthrazykline nicht ausschöpfen. Aber das müssen wir nicht ganz am Anfang tun, weil die meisten bei uns in Deutschland das immerhin in der Adjuvans erhalten haben. Mir ist nicht gewahr – wie gesagt, ich habe an der Studie teilgenommen –, dass Spättoxizitäten nicht richtig dokumentiert worden sind. Das müsste man noch mal darstellen, dann müsste ich mir an die eigene Nase fassen. Aber leider Gottes ist es so, dass diese Patientinnen die Spättoxizitäten nach meiner Erfahrung nicht erleben oder zumindest, ja, leider nicht erleben. Dazu kann man gar nicht mehr sagen. Bei den Patientinnen, die ich da gesehen habe, war das mittlere Überleben – das wurde am Anfang vom pharmazeutischen Hersteller sehr schön geschildert – 13 Monate. Davon ist eine Linie und eine zweite Linie und dann supportiv Care. Leider Gottes erleben sie es nicht lange.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Schmidt, dann Frau Metterlein für den pharmazeutischen Unternehmer. Danach machen wir aber endlich weiter mit Herrn Hastedt und Frau Teupen. – Herr Professor Schmidt. – Man hört Sie nicht, Herr Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Ich kann nur unterstreichen, was Frau Professor Lüftner gesagt hat: Es ist beklagenswerterweise so, dass die Patienten in den meisten Fällen trotz allem eine sehr schlechte Prognose haben. Natürlich hat Herr Professor Ludwig recht, dass es Spätkomplikationen gibt, gerade bei den Checkpointinhibitoren, Hypophysitiden, die sehr bedenklich sein können, die auch nach vielen Monaten auftreten können. Aber diese Spätkomplikationen treten vergleichsweise selten auf, und dann greift die Problematik des beklagenswerten biologischen Verlaufs, dass die Patienten in den meisten Fällen keine langfristige Überlebensperspektive haben. Von daher würde es mich auch interessieren, was der pU zur Erfassung von Spättoxizitäten sagt. Ich hatte das persönlich eher nicht als Problem gesehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Metterlein für den pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Frau Metterlein (MSD): Zu Ihrer Frage mit der Nachbeobachtungszeit bei den unerwünschten Ereignissen: Es ist ein normales Vorgehen in onkologischen Studien, dass man bei den unerwünschten Ereignissen 30 Tage nachbeobachtet und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen 90 Tage. Würde man länger nachbeobachten, könnte man den kausalen Zusammenhang nicht mehr so gut feststellen, weil viele Patienten mit der Zeit Folgetherapien bekommen, sodass man das UE nicht mehr eindeutig auf die Studienmedikation zurückführen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Metterlein. – Jetzt habe ich Herrn Hastedt und dann Frau Teupen.

Herr Dr. Hastedt: Guten Morgen! – Die meisten Punkte, die uns wichtig waren, wurden schon angesprochen, aber eine Frage an die Kliniker haben wir doch noch, und zwar speziell zur Interventionsseite der Studie. Wie sehen Sie die Zulassung von Pembrolizumab, die ganz allgemein lautet „in Kombination mit Chemotherapie“? Sehen Sie auch die Kombination zum Beispiel mit Anthrazyklinen, bzw. wird die Kombination mit Anthrazyklinen auch in der

Versorgung angewandt? Und vielleicht allgemein: Welchen Stellenwert haben die einzelnen denkbaren Chemotherapiekombinationen mit Pembrolizumab in der Versorgung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hastedt. – Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? – Frau Lüftner und Herr Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich sehe keinen Stellenwert in der Kombination mit Anthrazyklinen, weil wir keine einzige Studie in keiner Situation weltweit haben, wo ein Checkpointinhibitor beim Mammakarzinom mit einem Anthrazyklin gegeben worden ist; das würde ich nicht tun. Ansonsten kann ich nur auf das referenzieren, was Herr Wörmann vorhin so schön unterstrichen hat, wie sich die Kliniker entschieden haben. Ich kann mir nicht vorstellen, dass im klinischen Alltag derzeit oder in Zukunft die Entscheidung anders aussehen wird. Es ist für mich sehr repräsentativ, wie hier innerhalb der Studie gewählt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Absolut d'accord. Es gibt keine Studiendaten beim Mammakarzinom zur Kombination mit Anthrazyklinen. Wie vorhin hinreichend ausgeführt, haben die meisten Patienten in der Realität schon Anthrazykline gesehen. Also, die Frage wird sich in der therapeutischen Realität nicht stellen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurzer Hinweis: Allein, was die Remissionsraten in der Studie angeht, haben Sie wahrscheinlich gesehen, dass die Remissionsraten unter der Taxan-Therapie etwas niedriger lagen als im Durchschnitt der Gesamtstudie. Das heißt, die anderen Therapien – platinhaltig – haben etwas höhere Remissionsraten in der Kombination mit Pembrolizumab geschafft. Das ist relevant für die Klinik. Deshalb habe ich eben darauf hingewiesen. Also, ich glaube, die Platinkombination ist wirklich deutlich zu berücksichtigen, und wir müssen uns in der Off-Label-Kommission etwas beeilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann frage ich jetzt mal Herrn Hastedt: Ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Hastedt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine etwas andere Frage zu einem Endpunkt, und zwar geht die Frage an die Fachgesellschaften, wie sie den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie bzw. Tod bewerten. Das ist nicht ganz unumstritten. Wir hätten gerne Ihre Einschätzung dazu, wie relevant dieser Endpunkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, Sie schauen so wissend aus; bitte schön, und dann der junge Herr Professor Hartkopf. – Zuerst die junge Frau Lüftner und dann der junge Herr Hartkopf.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da bin ich sehr froh, dass ich nicht doof ausschaue. – Das ist eine sehr kluge Frage, muss ich sagen, weil es hier keine Durchmischung von Verständnis mit anderen Tumorentitäten geben darf. Diese Patienten haben eine hohe Tumorlast, und wir haben keine Zeit, zwischen zwei Therapielinien zu trödeln. Das heißt, die Zeit bis zur Einleitung einer Zweitlinientherapie dürfte mit der Zeit bis zur Progression ausgesprochen identisch sein, weil ich mir nicht die Zeit lasse, mir wochenlang etwas zu überlegen, bis ich eine Zweitlinie beginne. Das ist anders bei Tumorentitäten mit nicht so einer Aggressivität der Grunderkrankung, wo ich zwischendrin mir und der Patientin einen Urlaub erlauben kann oder eine längere Erhaltungstherapie habe. Das heißt, ich halte von der Zeit bis zur nächsten Linie grundsätzlich viel, aber das bringt beim Triple-negativen Mammakarzinom keine zusätzlichen tollen Punkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich würde dem gerne zustimmen. Auch ich bin der Ansicht, dass die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie im Großen und Ganzen dem progressionsfreien Überleben entsprechen sollte, da beim Triple-negativen Mammakarzinom schnell begonnen wird. Meine persönliche Meinung, und ich denke, auch die Meinung meiner Kollegen, ist, dass das progressionsfreie Überleben bzw. die Zeit bis zur Chemotherapie durchaus patientenrelevant ist, weil die Patientin mit jedem Progress und mit jeder neuen Therapielinie in der Regel eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder des Gesundheitszustands erfährt. Ich weiß nicht, ob die Frage in diese Richtung zielt, aber ich halte es durchaus für einen patientenrelevanten Endpunkt, würde mir hier aber wahrscheinlich eher das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wünschen. Darüber braucht man nicht zu diskutieren, das ist definitiv patientenrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und dann Herrn Vervölgyi. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte noch kurz etwas nachfragen. Ich habe es eingestreut, als wir über den Stellenwert der Platinderivate diskutiert haben. Das war ein Kritikpunkt der DGHO, dass die nicht in der zVT gelistet sind oder dass die einen hohen Stellenwert haben. Ich hatte auch nach Atezolizumab in Kombination mit Nab-Paclitaxel gefragt. Welchen Stellenwert hat das in dieser Indikation in der Praxis? Wir haben das 2020 bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Hartkopf, bitte, und dann Frau Lüftner.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Das war zwar noch die Hand von vorhin, aber Nab-Paclitaxel in Kombination mit Atezolizumab hat einen hohen Stellenwert in der klinischen Routine, die Kombination mit Paclitaxel nicht – das hat Herr Schmidt eben ausgeführt –, weil hier die KEYNOTE-131-Studie kein signifikantes Ergebnis gebracht hat. Aber, wie gesagt, die Kombination mit Nab-Paclitaxel ist in der Praxis relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Lüftner, dann Herrn Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Sicherlich ist die Kombination aus Atezolizumab und Nab-Paclitaxel in Deutschland gleichermaßen ein Standard. Aber da können mich die Kollegen jetzt gerne unterstützen: Die AGO-Guidelines, die, wenn ich es richtig im Kopf habe, am 17. März bundesweit vorgestellt worden sind, haben sich auch hier positioniert und die Kombination aus Pembrolizumab mit den Variationen an Chemotherapie mit einem zwei Plus bewertet und Atezolizumab nur mit einem Plus. Der Hintergrund ist klar: Erstens kommt es dem Kliniker mehr entgegen, und zweitens gibt es hier einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil, da in der Atezolizumab-Studie der komplexe statistische Hintergrund ist, den ich an dieser Stelle lieber auslasse, nicht gegeben ist, keine statistisch signifikante Gesamtüberlebensverlängerung. Also einen Stellenwert haben beide, aber eines ist besser.

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

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Ja, zwei Plus gegen ein Plus. Wir haben das in der Kommission sehr lange diskutiert und die Gründe sind genau so, wie es eben angesprochen worden ist, dass wir formal letzten Endes den statistisch relevanten Zusammenhang mit dem Endpunkt Gesamtüberleben, vor allen Dingen bei der Pembrolizumab-Studie, was allerdings, denke ich, ein Designproblem der Atezo-Studie war – Das ist der Grund, warum das etwas unterschiedlich ausgefallen ist. Dazu haben wir mit Pembrolizumab und dem Studiendesign

die Möglichkeit, mehrere Chemotherapien durchzuführen. Das gibt uns ein wenig mehr Beinfreiheit, auch wenn dieses Wort in letzter Zeit etwas aus der Mode gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Jetzt habe ich Frau Müller mit einer Nachfrage, dann Herrn Ludwig und Herrn Wörmann. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Das relativiert das für mich etwas, was Sie in Ihrer Stellungnahme ausgeführt haben. Ich habe aber dazu noch eine Frage, und zwar haben wir hier, weil der pU, glaube ich, das gewählt hat, einen anderen cut off für PD-L1-Expression. Wir haben hier einen cut off von CPS \geq 10 Prozent. Bei Atezolizumab hatten wir, glaube ich, einen cut off von 1 Prozent. Hier hat sich in der Gesamtpopulation ein OS-Vorteil gezeigt. Es wurde nur – – Ah, ich sehe, es melden sich schon viele dazu. Insofern ist es für mich schwierig, hier einen direkten Vergleich herzustellen, weil bei der Atezolizumab-Studie, wo sich im Vergleich zu Nab-Paclitaxel tatsächlich auch ein OS-Vorteil gezeigt hatte, der auch recht deutlich war, und hier ist er noch deutlicher, aber wir haben hier einen anderen cut off. Wenn Sie dazu noch was sagen könnten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Hecken, Sie sind stumm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das habe ich auch gemerkt, danke, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Hartkopf, Herrn Schmidt, Frau Lüftner, Herrn Wörmann. – Herr Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Da gebe ich Ihnen recht, da sind andere cut offs gewählt worden, allerdings können Sie das nicht vergleichen. Das sind zwei unterschiedliche Tests, die da gemacht worden sind. Bei Atezolizumab wurde der sogenannte Immun ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht nichts mehr.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Entschuldigung. Jetzt sind alle weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, jetzt versteht man Sie aber wieder, Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Okay. – Ich weiß jetzt nicht, was alles da war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen Sie noch mal von vorne an, es kam ganz abgehackt.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Also, das sind unterschiedliche cut offs, da gebe ich Ihnen recht. Allerdings sind da auch zwei verschiedene Tests verwendet worden, die man so nicht miteinander vergleichen kann. Beim Atezolizumab ist es der sogenannte Immune Cell Score, da wird die PD-L1-Expression nur auf den Immunzellen gemessen, und beim Pembrolizumab ist es dieser Combined Positive Score. Da wird die PD-L1-Expression sowohl auf Tumorzellen als auch auf den umgebenden Immunzellen gemessen. Das heißt, Sie können das so nicht miteinander vergleichen. Dementsprechend – da gebe ich Ihnen auch recht – können Sie die Population auch nicht miteinander vergleichen, weil das verschiedene Tests waren und hier unterschiedliche ... (akustisch unverständlich) herausgesucht worden sind. Aber zu sagen, das ist der gleiche Test mit einem anderen cut off, das würde ich so nicht unterstützen. Da steht, wie gesagt, eine andere Methodik dahinter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartkopf. – Jetzt Herr Schmidt, dann Frau Lüftner, Herr Wörmann, Herr Ludwig, Herr Vervölgyi.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das ist absolut richtig, es sind unterschiedliche Testverfahren, die nicht 100-prozentig deckungsgleich sind. Ich denke, jeder meiner Kolleginnen und Kollegen kann bestätigen, dass wir gelegentlich Patienten sehen, die nach dem CPS für Pembro nicht geeignet wären, weil es unter 10 liegt, die aber einen Immunzellscore von 2 oder so etwas haben und vice versa. Das gibt einem als Therapeuten etwas mehr Optionen, wie man die Patienten zulassungsentsprechend, wenn man sich dazu entschlossen hat, einen Checkpointinhibitor einzusetzen, geben kann. Aber es ist völlig richtig, es sind zwei

unterschiedliche Testverfahren mit großer, aber nicht mit einer 100-prozentigen Überlappung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmidt. – Frau Lüftner hat zurückgezogen, habe ich gerade gesehen. Herr Wörmann, Herr Ludwig, Herr Vervölgyi.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das war der Kommentar, den ich eigentlich schon machen wollte, bevor Frau Müller die Frage gestellt hat. Es geht genau um diesen Punkt. Die Populationen sind überlappend, aber nicht identisch. Das ist allerdings ein Thema, dass ein CPS von 10 ein cut off in einem biologischen Kontinuum ist, und ob die Frau mit 11 wirklich besser anspricht als die mit 9, wissen wir nicht, aber es ist nun einmal so festgelegt worden. Insofern ist das, was die Kollegen gerade gesagt haben, dass wir mit einem anderen Marker den Spielraum haben, in der Klinik sehr hilfreich. Es ist sehr schwer, einer Patientin mit 9 zu vermitteln, dass sie die Immuntherapie nicht bekommen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt hat das Wort Herr Professor Ludwig, danach Herr Vervölgyi.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zu dem Letzten wollte ich keine Frage stellen, sondern das nur bestätigen. Also, ich würde diesen Score auch sehr mit Vorsicht genießen, wenn man weiß, wie es methodisch gemacht wird. Aber ich hatte eine Frage, um meinen eigenen Kenntnisstand zu verbessern: Atezolizumab ist in den USA zurückgezogen worden. Galt das nur für die Kombination mit dem jeweiligen Taxan oder generell? Das würde mich interessieren, weil das vorhin nicht angeklungen ist. Vielleicht kann das Frau Lüftner oder Herr Schmidt beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann dazu jemand etwas sagen? – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Nach meinem Kenntnisstand ist in den USA von der FDA nur die Kombination aus Atezolizumab und Nab-Paclitaxel initial für limitierte Zeit zugelassen oder verfügbar gewesen, und die haben das zurückgenommen, weil sie eine negative Studie, nämlich mit einem Paclitaxel, hatten und zeitnah keine weiteren Daten herbeibringen konnten. Aber es gab von Hause aus nur die Kombinationsmöglichkeit mit dem Nab-Paclitaxel.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Gut. Nach meiner, nach unserer Recherche hat das Genentech dann für diese Indikation generell zurückgezogen. Das deckt sich mit dem, was Sie sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte noch mal kurz auf eine Diskussion zurückkommen, die schon eine Weile her ist, nämlich zum Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie und zu den länger erhobenen Endpunkten, den Spätreaktionen. Vielleicht als Anregung an dieser Stelle für die Studiendurchführenden: Endpunkte wie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität etc. und auch Nebenwirkungen länger zu erheben, um direkt zu sehen, wie es den Patientinnen geht, um nicht auf solche Endpunkte wie Zeit bis zur Folgetherapie zurückgreifen zu müssen, was Sie gerade gesagt haben, Herr Hartkopf. Denen geht es in der Regel schlechter. Das könnte man direkt messen, indem man die Endpunkte länger erhebt. – Das noch mal als Anregung. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Vervölgyi. – Jetzt schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann sind wir genau im Zeitplan.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Rettelbach?

Frau Rettelbach (MSD): Danke, Herr Professor Hecken. – Vielen Dank Ihnen allen für die interessante Diskussion und die Gelegenheit, dass wir zum Schluss noch einmal unsere Sicht der Dinge kurz darstellen können. Wie eingangs erwähnt, haben die Patientinnen in dem Anwendungsgebiet eine sehr schlechte Prognose, und für diese Patientinnen sind das wirklich tolle Ergebnisse aus dieser Studie und eine sehr gute Nachricht. Frau Lüftner hat sehr gut und

eindrücklich dargestellt und uns vor Augen geführt, wie schlecht es diesen Patientinnen geht. Es ist wichtig zu sehen, es geht nicht darum, dass man überlebt, sondern auch, wie man überlebt.

Aus Sicht von MSD gibt es keine Unsicherheiten bezüglich des Kontrollarms; das wurde in der Diskussion dargelegt. Warum? Die gelieferte Evidenz ist ausreichend, um eine Vergleichbarkeit von Nab-Paclitaxel gegenüber dem zugelassenen Taxan zu zeigen. Die Dosierungen wurden entsprechend der Evidenz und Empfehlungslage umgesetzt und entsprechen häufig dem klinischen Alltag. Die Einschlusskriterien und die Therapie nach Maßgabe des Arztes stellten zu jedem Zeitpunkt für diese eingeschlossenen Patienten sicher, dass sie die beste Behandlungsoption erhalten haben.

Das IQWiG hat den Ergebnissen Rechnung getragen und aufgrund der diskutierten Unsicherheiten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Pembrolizumab in diesem Anwendungsgebiet gesehen. Wir hoffen, dass mit dieser Diskussion diese Unsicherheiten ausgeräumt werden konnten. Für uns ergibt sich in der Gesamtschau ein erheblicher Zusatznutzen für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT. Wenn man die viel diskutierte und aufgrund der aktuellen Entwicklung auch interessante Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin berücksichtigt, möchte ich noch festhalten, dass es sich hierbei um einen signifikanten OS-Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich handelt. Nicht zuletzt hat Pembrolizumab jetzt den höchsten Empfehlungsgrad in der aktuellen AGO-Leitlinie bekommen, und wir vertrauen darauf, dass das, was hier diskutiert wurde, in der Entscheidungsfindung berücksichtigt wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach, herzlichen Dank an alle Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben, und an diejenigen, die Fragen gestellt haben. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was hier besprochen wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. – Wir machen in zwei Minuten weiter, auch wieder mit Pembro, dann in einer anderen Indikation. Für diejenigen, die uns verlassen, schönen Tag noch. Tschüss!

Schluss der Anhörung: 10:58 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird eingefügt

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-247 Pembrolizumab

Stand: Dezember 2019

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

Pembrolizumab

[Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal rezidiviertem/inoperablen oder metastasierten triple negativem Mammakarzinom]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i> Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive sowie das HR-positive Mammakarzinom bzw. Arzneimittel zur endokrinen Therapie.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlung: - 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: - Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015 Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung § 4 Ausgeschlossene Methoden: - 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 Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC32 KEYTRUDA®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie ist zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablen oder metastasierenden dreifach Rezeptor-negativen Brustkrebs angezeigt.
Antikörper	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-Status siehe Abschnitt 5.1. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclinhaltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe Abschnitt 5.1.
Chemotherapien	
Capecitabin L01BC06 Capecitabin medac®	Capecitabin medac wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - In Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1) - In Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. - Als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: <ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> - Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms <p>Endoxan überzogene Tabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
Docetaxel L01CD02 Docetaxel HAEMATO®	<p><u>Brustkrebs</u></p> <p>Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. Docetaxel ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.</p>
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®	<p>Caelyx ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
Epirubicin L01DB03 Epirubicin onkovis®	<p>Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom
Eribulin L01XX41 HALAVEN®	<p>Eine Monotherapie mit diesem Arzneimittel ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. (Stand: 17.03.2011)</p>
Fluorouracil L01BC02	<ul style="list-style-type: none"> - Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom - adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ribocluor®	
Gemcitabin L01BC05 Gemzar®	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Mammakarzinom Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY®	Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m ² Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100-1.000 mg/m KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen: <u>Mammakarzinome</u> - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
Mitoxantron L01DB07 Novantron®	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel-GRY®	<u>Mammakarzinom</u> Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel-GRY zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel-GRY kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden. Paclitaxel-GRY® ist zur Anfangsbehandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt, entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclintherapie in Betracht kommt oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Als Monotherapie ist Paclitaxel-GRY indiziert zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	eine anthracyclinhaltige Standardtherapie erfolglos war oder nicht geeignet ist
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: <ul style="list-style-type: none">- soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom
Vinorelbin L01CA04 NAVELBINE®	Behandlung <ul style="list-style-type: none">- als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-247 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. November 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	30
Referenzen	32
Anhang	33

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EK	Expertenkonsens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention To Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mTNBC	Metastatic Triple Negative Breast Cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
OTRR	Objective Tumor Response Rate
pCR	Pathological Complete Response
PFS	Progression-Free Survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNBC	Triple Negative Breast Cancer
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time To Progression
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit dreifach Rezeptor-negativem Brustkrebs

(Hinweis: AWG eingeschränkt auf fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierenden dreifach Rezeptor-negativem Brustkrebs)

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.09.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 2905 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 8 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2009 [2].

Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V
„Krankenhausbehandlung“ Methode: Protonentherapie, Indikation: Mammakarzinom; vom
28.05.2009

Fazit

Die Protonentherapie bei der Indikation Mammakarzinom erfüllt derzeit weder alleine noch in Kombination mit einer anderen Therapie die Kriterien des §137 c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit nicht Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

G-BA, 2010 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau; vom 20. Mai 2010

Die Anlage VI* wird im Teil B wie folgt ergänzt: „IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“

* Anlage VI Off-Label-Use, Teil A und B (§35c Abs. 1 SGB V)

G-BA, 2015 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 – Eribulin

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 27. Juni 2014:

HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

[Neues Anwendungsgebiet: Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebietes auf Patienten, bei denen nach einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (Anwendung in einer früheren Therapielinie). Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet.]

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxanhaltigen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist.

Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Egger S et al., 2017 [1].

Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer

Fragestellung

To identify and review the evidence from randomised trials comparing platinum-containing chemotherapy regimens with regimens not containing platinum in the management of women with metastatic breast cancer.

Additional objectives of this review were to investigate whether or not women in selected subgroups of studies benefited more or less from platinum-based chemotherapy. Some subgroup analyses included in this review update were conducted in the original version of this

review, while others have been added in response to new hypotheses and the availability of new subgroups.

Methodik

Population:

- Women with advanced (metastatic) breast cancer, either newly diagnosed or recurrent. Treatment-comparisons that included both women with metastatic disease and women with loco-regionally recurrent disease only were eligible for inclusion if it was possible to distinguish between the two groups (i.e. data were reported separately) or if women with isolated locoregional recurrence were less than 20% of the total group. There were no age restrictions.

Intervention:

- Interventions were any chemotherapy regimen containing a platinum agent.

Komparator:

- Comparators were any chemotherapy regimen without a platinum agent. Endocrine therapy may also have been given to participants if it was planned to be given to both treatment groups.

Endpunkte:

- Overall survival (OS), Progression-free survival/time to progression (PFS/TTP). Time to treatment failure (TTF), Objective tumour response rate (OTRR), Toxicity rates (multiple condition-specific outcomes), Quality of life measures (multiple outcomes)

Recherche/Suchzeitraum:

- until 28 May 2015, databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2015, Issue 4) in the Cochrane Library (searched 28 May 2015), MEDLINE (via OvidSP; July 2008 to 28 May 2015), from 2008 due to the Cochrane Breast Cancer Group's Specialised Register being out-of-date for an interim period, Embase (Via Embase.com; July 2008 to 28 May 2015), The WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal for all prospectively registered and ongoing trials, ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' assessment tool.
- GRADE was used to rate the quality of evidence relating to the estimated treatment effects on OS, PFS/TTP, OTRR, nausea/vomiting, anaemia, hair loss and leukopenia.
- Heterogeneity between trial results was assessed using the Chi² test statistic and the I² statistic.
- Publication bias and/or small-study effects: Assessed for the outcomes OS, PFS/TTP and OTRR by visual inspection of funnel plot asymmetry. Egger's statistical test was used to formally assess the degree of asymmetry.
- Subgruppenanalysen: Seven subgroup analyses, including mTNBC status: (a) metastatic triple negative breast cancers (mTNBC) participants, (b) participants unselected for mTNBC.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

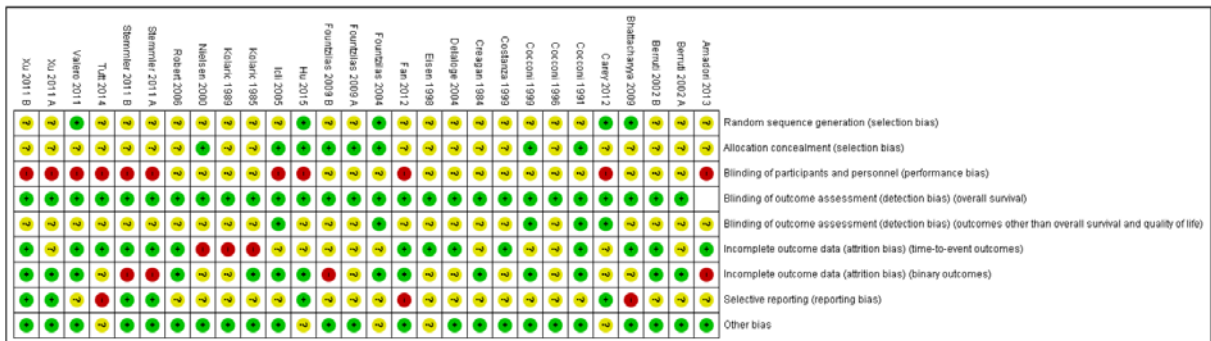
- 24 studies (corresponding to 28 treatment-comparisons) involving 4418 women. Most women recruited to the studies were not selected on the basis of mTNBCs.

Charakteristika der Population:

- Of the 28 treatment-comparisons included in this review:
 - 17 (61%) used cisplatin, 10 (36%) used carboplatin and one (4%) used oxaliplatin as the platinum agent in the intervention arm.
 - 5 (18%) were designed to assess participants with mTNBC

Qualität der Studien:

Abb.1: Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.



Studienergebnisse:

- 3 Studien zu mTNBC mit OS Daten:

1. Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, Mayer EL, Esteva FJ, Ma CX, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(21):2615–23.

Of the 102 participants analysed: 55 (54%) were treated in the second- or third-line setting, but not with previous EGFR inhibitor or platinum for metastatic disease; 84 (98%) had received an anthracycline; 65 (76%) had also received a taxane.

ARM 1: Cetuximab (400 mg/m² load then 250 mg/m² per week intravenously (IV))

ARM2: Cetuximab (400mg/m² load then 250mg/m² per week intravenously and with carboplatin

2. Fan Y, Xu BH, Yuan P, Ma F, Wang JY, Ding XY, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology* 2013;24(5): 1219–25.

100% 1st-line. No prior treatment of advanced disease.

TP ARM: Docetaxel 75 mg/m² plus cisplatin 75 mg/m² IV infusion day 1.

TX ARM: Docetaxel 75 mg/m² IV infusion day 1 plus capecitabine 1000 mg/m² bid, 2 weeks on, 1 week off.

3. Hu XC, Zhang J, Xu BH, Cai L, Ragaz J, Wang ZH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2015;16 (4):436–46. 100% 1st-line.

Platinum ARM: Cisplatin plus gemcitabine (cisplatin 75mg/m² on day 1; gemcitabine 1250 mg/m² on days 1 and 8) intravenously every 3 weeks for a maximum of eight cycles, or until disease progression or intolerable toxic effects developed.

Control ARM: Paclitaxel plus gemcitabine (paclitaxel 175mg/m² on day 1; gemcitabine 1250 mg/m² on days 1 and 8) intravenously every 3 weeks for a maximum of eight cycles, or until disease progression or intolerable toxic effects developed.

Platinum compared to non-platinum chemotherapy regimens for women with metastatic triple-negative breast cancer						
Patient or population: women with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) Setting: hospital Intervention: platinum Comparison: non-platinum chemotherapy regimens						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (treatment-comparisons)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with non-platinum chemotherapy regimens	Risk with platinum chemotherapy regimens				
Overall survival - trials of mTNBC participants	1-year risk of death		HR 0.75 (0.57 to 1.00)	391 (3)	⊕⊕○○ LOW ^{3,4,5}	Heterogeneity: P = 0.23, I ² = 32%
	485 per 1,000 ¹	392 per 1,000 (315 to 485) ²				
	2-year risk of death					
	655 per 1,000 ¹	550 per 1,000 (455 to 655) ²				
Progression-free survival/time to progression (randomised participants) - trials of mTNBC participants	1-year risk of death		HR 0.59 (0.49 to 0.72)	391 (3)	⊕⊕○○ LOW ^{4,6}	Heterogeneity: P = 0.07, I ² = 67%
	894 per 1,000 ¹	733 per 1,000 (667 to 801) ²				
	2-year risk of death					
	987 per 1,000 ¹	922 per 1,000 (879 to 955) ²				
Objective tumour response rate (assessable participants) - trials of mTNBC participants	354 per 1,000 ⁷	470 per 1,000 (400 to 552)	RR 1.33 (1.13 to 1.56)	878 (5)	⊕⊕○○ LOW ^{6,8}	Heterogeneity: P = 0.0010, I ² = 78%

*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; RR: Risk ratio; HR: Hazard ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate quality: 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 quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Estimated from the average of non-platinum group Kaplan-Meier probabilities from the three TNBC treatment-comparisons contributing data for pooling on this outcome

² Estimated as $1000 \cdot (1 - S(t))^{HR}$ where $S(t)$ is the estimated probability of survival for non-platinum participants and HR is the pooled hazard ratio (Davies 1998)

³ Downgraded quality of evidence one level for 'imprecision' because the confidence interval for the pooled estimate is wide and crosses or nearly crosses unity

⁴ Downgraded quality of evidence one level for 'suspected publication bias' because Tutt 2014 is a large study with 376 participants but has so far only reported median OS/PFS times. As a consequence, the study did not contribute to the pooled HR estimates for OS or PFS/TTP. The reported median OS/PFS times in Tutt 2014 were similar between platinum and non-platinum regimens. Hence, it seems likely that if HRs from Tutt 2014 were able to be included in pooled HR estimates, these pooled estimates would be considerably closer to the null.

⁵ Quality of evidence for OS was not downgraded for blinding because this outcome is unlikely to be affected by non-blinding.

⁶ Downgraded quality of evidence one level for 'indirectness' because this outcome is a surrogate endpoint of questionable validity for assessing the more important outcome of OS in the context of metastatic breast cancer (Burzykowski 2008)

⁷ Estimated from all five TNBC treatment-comparisons in the review

⁸ Downgraded quality of evidence one level for 'inconsistency' because there was substantial evidence of heterogeneity across studies (P < 0.05)

- In a subgroup of three treatment-comparisons assessing women with mTNBC, platinum-containing regimens may have provided a survival benefit (HR 0.75, 95% CI 0.57 to 1.00; low-quality evidence).
- In women unselected for intrinsic subtypes such as mTNBC, there was little or no effect on survival (HR 1.01, 95%CI 0.92 to 1.12; high-quality evidence). This effect was similar to the combined analysis of survival data for both populations (HR 0.98, 95% CI 0.89 to 1.07; I² = 39%, 1868 deaths, 2922 women; 19 trials).

- The difference in treatment effects between mTNBC women compared with unselected women was of borderline statistical significance ($P=0.05$).
- Data from three treatment-comparisons with mTNBC participants showed that platinum regimens may improve PFS/TTP (HR 0.59, 95% CI 0.49 to 0.72; low-quality evidence).
- There was low-quality evidence of better tumour response in both subgroups of women with mTNBC and unselected women (RR 1.33, 95% CI 1.13 to 1.56; RR 1.11, 95% CI 1.04 to 1.19, respectively).
- Assessments of toxicity showed that women receiving platinum containing regimens experienced higher rates of grade 3 and 4 nausea/vomiting, anaemia, leukopenia and hair loss than women receiving non-platinum regimens.
- Subgroup analysis indicated that the higher rate of grade 3 and 4 nausea/vomiting was associated with cisplatin (RR 2.65, 95% CI 2.10 to 3.34; $n=14$; moderate-quality evidence) but not carboplatin use (RR 0.77, 95% CI 0.47 to 1.26; $n=6$; moderate-quality evidence), and the increased risk of grade 3 and 4 anaemia was higher for cisplatin recipients (RR 3.72, 95% CI 2.36 to 5.88; $n=12$; high-quality evidence) than for carboplatin recipients (RR 1.72, 95% CI 1.10 to 2.70; $n=7$; high-quality evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In women with metastatic breast cancer who do not have triple-negative disease, there is high-quality evidence of little or no survival benefit and excess toxicity from platinum-based regimens. There is preliminary low-quality evidence of a moderate survival benefit from platinum-based regimens for women with mTNBC. Consequently, although the evidence may be premature to recommend widespread use of platinum-based regimens for mTNBC patients, some women and clinicians may consider platinum-based regimens worth trying. While evidence from this review suggested that carboplatin was generally associated with less toxicity than cisplatin, it is not yet clear whether the possible benefits for women with mTNBC are related to the type of platinum agent.

3.3 Systematische Reviews

Guan X et al., 2015 [5].

Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials

Fragestellung

Here, we present a meta-analysis evaluating the benefits of the addition of platinum agents for the treatment of triple-negative breast cancer (TNBC) on the basis of randomized-controlled clinical trials.

Methodik

Population:

- TNBC

Intervention:

- platinum-based chemotherapy

Komparator:

- non-platinum-based chemotherapy

Endpunkte:

- ORR, pCR (absence of viable invasive tumor in breast and axillary nodes), OS, safety, toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- bis November 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- sample size, generation and concealment of sequence of randomization, allocation concealment, blinding, ITT analysis, multi- or one-center study
- Heterogenität: Heterogeneity between trial results was assessed using the Chi²-test statistic and the I²-statistic
- Publikationsbias: funnel plot test

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 (n=1142)

Charakteristika der Population:

- Median age between 47 and 58 years

Qualität der Studien:

Table 2 Quality assessment of studies included

Number of studies	References	Randomization	Allocated concealment	Blinding	Study range	ITT
1	Alba <i>et al.</i> [24]	Adequate	Yes	Open label	Multicenter	Yes
2	Ando <i>et al.</i> [25]	Adequate	Unclear	Open label	Multicenter	Yes
3	Carey <i>et al.</i> [26]	Adequate	Unclear	Not specified	Multicenter	Yes
4	Bhattacharyya <i>et al.</i> [27]	Adequate	Unclear	Not specified	Single center	Unclear
5	Fan, <i>et al.</i> [13]	Adequate	Unclear	Open label	Single center	Yes
6	Zhang <i>et al.</i> [28]	Adequate	Unclear	Open label	Single center	Unclear
7	Sikov <i>et al.</i> [29]	Adequate	Unclear	Open label	Multicenter	Yes
8	Von Minckwitz <i>et al.</i> [30]	Adequate	Dynamic allocation	Not specified	Multicenter	Yes

ITT, intention-to-treat.

Studienergebnisse:

- 3 trials ^[13,26,27] palliative chemotherapy for a metastatic setting (*Carey et al. und Fan et al. auch in dem o.g. Cochrane Review von Egger [#3] berücksichtigt*)

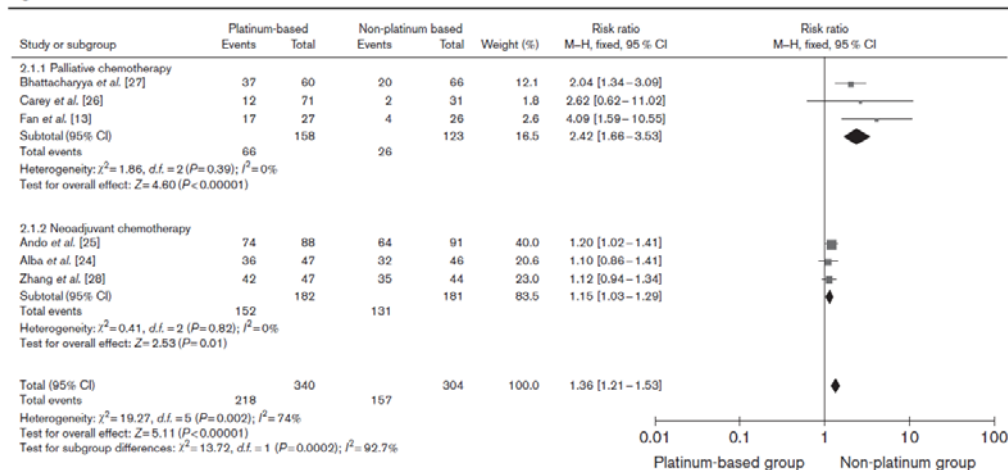
OS

- OS was reported in three randomized trials ^[13,26,27]. As shown in the trial by Fan *et al.* ^[13], the median OS was statistically longer in the platinum-based arm than in the non-platinum-based arm [32.8 vs. 21.5 months, respectively, hazard ratio 0.41 (0.18–0.92), P=0.027]. In the study by Carey *et al.* ^[26], the median OS was 7.5 months (95% CI, 5.0–11.6) for the non-platinum-based arm and 10.4 months (95% CI, 7.7–13.1) for the platinum-based arm. In the trial by Bhattacharyya *et al.* ^[27], the median OS was 16 months in the platinum-based arm versus 12 months in the non-platinum-based arm.

ORR (overall study)

- ORR subgroups neoadjuvant und palliative chemotherapy (Fig.2)

Fig. 2



Meta-analysis of included studies analyzing objective response rates of platinum-based chemotherapy and non-platinum-based chemotherapy for participants with triple-negative breast cancer (fixed-effect model). Subgroups were divided to ensure homogeneity according to whether the setting of treatment was palliative chemotherapy for metastatic setting or neoadjuvant chemotherapy. CI, confidence interval.

Safety and toxicity

For safety and toxicity, some trials ^[13,24–26,29,30] reported that adverse events were almost similar in both groups, but hematologic toxicities were observed more commonly in patients treated with platinum than in those not treated with platinum. No significant publication bias ($P>0.05$) existed in the overall studies.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is insufficient evidence to testify to the benefits of the addition of platinum agents for the treatment of TNBC patients from the available data. Nevertheless, the addition of platinum agents seems to result in a better clinical response with a higher ORR and a significant improvement in pCR rates in the treatment of TNBC.

Kommentare zum Review

- Open label studies, Phase II Studien eingeschlossen
- Studien zur palliativen Situation betreffen Erst- und Zweitlinie
- The study was funded by National Natural Science Foundation of China (81472453) and the PUMC Youth Fund (3332013117).
- Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben

Referenzen:

- [13] Fan Y, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1219-25
- [26] Carey LA, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2615-23.
- [27] Bhattacharyya GS, et al. [abstract 41LBA] Single institute phase II study of weekly cisplatin and metronomic dosing of endoxan and methotrexate in second line metastatic breast cancer triple-negative. *EJC Supplements* 7(3):18-19
- Endoxan 50 mg q.d.+methotrexate 2.5mg b.i.d.+cisplatinum VERSUS Endoxan 50 mg q.d.+methotrexate 2.5mg b.i.d.
- [24] Alba E, Chacon JI, Lluch A, Anton A, Estevez L, Cirauqui B, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136:487–493.
- [25] Ando M, Yamauchi H, Aogi K, Shimizu S, Iwata H, Masuda N, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/III breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145:401–409.
- [29] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin (Cb) and/or bevacizumab (B) to neoadjuvant weekly paclitaxel (P) followed by dose-dense AC on pathologic complete response (pCR) rates in triple-negative breast cancer (TNBC): CALGB 40603(Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33:13–21.
- [30] Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, 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; 15:747–756.

Tian Q et al., 2017 [8].

Effect of antitumor treatments on triple-negative breast cancer patients A PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

to assess the effects of antitumor regimens in the treatment of TNBC patients.

Methodik

A traditional meta-analysis and a network meta-analysis were used to compare antitumor regimens.

Population:

- TNBC patients

Intervention/Komparator:

- antitumor agents, including chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt: Overall response rate (ORR)
- Sekundäre Endpunkte: progression-free survival (PFS); overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library, through January 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 35 articles assessing a total of 8476 TNBC patients.

Charakteristika der Population:

Author	Year	Register ID	Sample size	Age ^a	Clinical stage	Therapeutic setting	Type of phase trial	Intervention	Control	Ratio of allocation	Follow-up
Yue et al ^[12]	2014	NA	82	52 (22–74)	II–III	Neoadjuvant	NA	Epirubicin, Paclitaxel	Carboplatin, Paclitaxel	44; 38	2 wk
Ying and Huang ^[13]	2012	NA	55	42 (28–52)	IV	Metastatic	NA	Gemcitabine, Cisplatin, YH16	Gemcitabine, Cisplatin	27; 28	15 mo
Yardley et al ^[14]	2016	NCT01427933	43	57 (32–84)	IV	Metastatic	II	Ramucicamab, Eribulin	Eribulin	21; 22	18 mo
Zhang et al ^[15]	2016	NCT01276769	91	47 (24–73)	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Carboplatin	Paclitaxel, Epirubicin	47; 44	55 (4–106) mo
Twelves et al ^[16]	2016	NCT00337103	284	NA	IV	Metastatic	III	Eribulin	Capecitabine	150; 134	6 y
Nahleh et al ^[17]	2016	NCT00856492	67	51.5 (22–75)	II–III	Neoadjuvant	II	Bevacizumab, Nabpaclitaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	Paclitaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	32; 35	3–6 wk
Kummar et al ^[18]	2016	NCT01306032	45	54 (34–77)	IV	Metastatic	II	Veliparib, Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	21; 18	12 mo
Hilborn et al ^[19]	2016	NA	87	50–70	I–II	Adjuvant	NA	Tamoxifen	Blank	47; 40	15 y
Lombart-Cussac et al ^[20]	2015	NCT01204125	141	49 (27–78)	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel	Paclitaxel, Irinipib	47; 94	30 days
Dieras et al ^[21]	2015	NCT01186991	185	53 (30–79)	IV	Metastatic	II	Paclitaxel, Onartuzumab, Bevacizumab	Paclitaxel, Onartuzumab	63; 60; 62	24 mo
Sparano ^[22]	2015	NCT00004125	1025	51 (19–84)	II–III	Adjuvant	III	Paclitaxel, Bevacizumab, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	535; 491	12.1 y
Hu et al ^[23]	2015	NCT01287624	240	48 (42–57)	IV	Metastatic	III	Cisplatin, Gemcitabine, Paclitaxel	Paclitaxel, Gemcitabine	118; 118	26.8 mo
Forero-Torres et al ^[24]	2015	NA	64	51 (32–72)	IV	Metastatic	II	Paclitaxel, Tigatuzumab	Paclitaxel	39; 21	40 mo
O'Shaughnessy et al ^[25]	2014	NCT00938652	519	NA	IV	Metastatic	III	Gemcitabine, Carboplatin, Irinipib	Gemcitabine, Carboplatin	261; 258	2 y
Brodowicz et al ^[26]	2014	NCT00600340	130	55 (28–84)	IV	Metastatic	III	Bevacizumab, Paclitaxel	Bevacizumab, Capecitabine	63; 67	3 y
Tredan et al ^[27]	2015	NCT00633464	79	53 (29–79)	IV	Metastatic	II	Ixabepilone, Cetuximab	Ixabepilone	39; 40	18 mo
Skov et al ^[28]	2014	NCT00861705	443	NA	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel	Paclitaxel, Bevacizumab	108; 110; 113; 112	NA
von Minckwitz et al ^[29]	2014	NCT01426880	315	48 (21–78)	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Doxorubicin, Bevacizumab, Carboplatin	Paclitaxel, Doxorubicin, Bevacizumab	NA	21 days
Ando et al ^[30]	2014	NA	75	47 (30–70)	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Cyclophosphamide, Epirubicin, 5-fluorouracil, Carboplatin	Paclitaxel, Cyclophosphamide, Epirubicin, 5-fluorouracil	37; 38	12 mo
Gonzalez-Angulo et al ^[31]	2014	NCT00499603	62	48 (31–75)	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Everolimus, 5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide	Paclitaxel, 5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide	23; 27	24 wk
Awada et al ^[32]	2014	NCT00448305	140	51 (29–79)	IV	Metastatic	II	EndoTAG-1, Paclitaxel	EndoTAG-1	55; 57; 28	41 wk
Rocca et al ^[33]	2014	NA	156	52 (27–70)	I–III	Adjuvant	III	Epirubicin, Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil	Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil	NA	69 mo
Steger et al ^[34]	2014	NCT00309556	127	NA	I–III	Neoadjuvant	III	Epirubicin, Docetaxel, Capecitabine	Epirubicin, Docetaxel	64; 63	Immediately

Table 1
(continued).

Author	Year	Register ID	Sample size	Age*	Clinical stage	Therapeutic setting	Type of phase trial	Intervention	Control	Ratio of allocation	Follow-up
Gerber et al ^[35]	2013		678	48 (21–75)	I–II	Neoadjuvant	NA	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel, Bevacizumab	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	323; 340	28 days
Saura et al ^[36]	2013	NCT00455533	295	48 (25–79)	I–II	Neoadjuvant	II	Doxorubicin, Cyclophosphamide, becapiprone	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Paclitaxel	73; 71	4–6 wk
Baselga et al ^[37]	2013	NCT00463788	181	53 ± 12.5	IV	Metastatic	II	Cetuximab, Cisplatin	Cisplatin	115; 58	30 mo
Fan et al ^[38]	2013	NA	53	48 (27–71)	IV	Metastatic	II	Docetaxel, Cisplatin	Docetaxel, Capecitabine	27; 26	24 mo
Caray et al ^[39]	2012	NA	102	52 (28–83)	IV	Metastatic	II	Cetuximab	Cetuximab, carboplatin	31; 71	40 mo
von Minckwitz et al ^[40]	2012	NCT00567554	663	48 (21–78)	I–III	Neoadjuvant	III	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel, Bevacizumab	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	323; 340	28 days
Bonnefoi et al ^[41]	2011	NCT00017095	272	48.8 (22.2–70.9)	III	Neoadjuvant	III	5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide	Epirubicin, Docetaxel	132; 140	9 y
Martin et al ^[42]	2011	NCT00123929	48	52 (26–79)	II–III	Neoadjuvant	NA	Docetaxel	Doxorubicin	28; 20	5 y
Berredorf et al ^[43]	2011	NCT00239343	82	53 (31–74)	I–III	Neoadjuvant	II	Epirubicin, Cyclophosphamide, Gemtineb	Epirubicin, Cyclophosphamide	41; 41	Immediately
O'Shaughnessy et al ^[44]	2011	NCT00540358	123	54 (26–80)	IV	Metastatic	II	Gemcitabine, Irinotecan, Iniparib	Gemcitabine, Carboplatin	61; 62	24 mo
Huober et al ^[45]	2010	NA	1221	NA	III	Neoadjuvant	III	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vinorelbine, Capecitabine	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	384; 837	21 days
Colloani et al ^[46]	2010	NA	303	52.7 ± 10.1	III	Adjuvant	NA	Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil, Tamoxifen	Tamoxifen	170; 133	12 y

NA = Not available.
*Mean ± standardization; median (minimum–maximum); minimum–maximum.

Qualität der Studien:

- All included studies had a prospective RCT design, few studies used a blind method, and most randomizations were not rigorous. However, the assessed outcomes were relatively objective; thus, the overall quality of the included studies was not ideal but was acceptable.

Studienergebnisse:

- The traditional meta-analysis compared the anti-tumor regimens of each direct comparison in the included studies with ORR outcomes without pooling (see Fig. 2).
- Hinweis:** *The results were not pooled because of the various types of intervention and control regimens.*

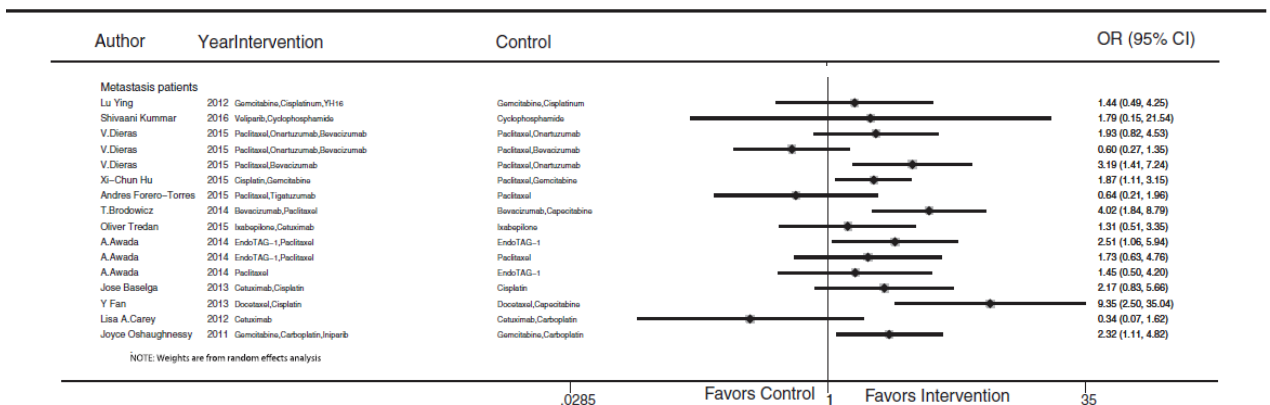


Figure 2. Traditional meta-analysis of overall response rate (ORR) among regimens. The forest plot shows a traditional meta-analysis for ORR results. The results were not pooled because of the various types of intervention and control regimens.

Netzwerkmetaanalyse:

- The regimen of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel (78.2%) was the most likely to improve the ORR in TNBC patients, followed by EndoTAG-1 and Paclitaxel (69.7%), Carboplatin and Paclitaxel (65.0%), and Bevacizumab and Paclitaxel (61.8%).

- In the patients without metastasis, the regimen of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel (74.9%) remained the most likely to improve the ORR. → We could not analyze the results for patients with metastasis or outcomes of PFS and OS because no >4 regimens formed a network.
- For patients with metastasis, the application of Ixabepilone (OR, 4.82; 95% CI, 1.99–11.72; P=.001), Docetaxel (OR, 4.56; 95% CI, 2.19–9.57; P<.001), Gemcitabine (OR, 3.89; 95% CI, 2.49–6.07; P<.001), Bevacizumab (OR, 3.4; 95% CI, 2.08–5.53; P<.001), Paclitaxel (OR, 2.98; 95% CI, 1.44–6.16; P=.003), EndoTAG-1 (OR, 2.9; 95% CI, 1.5–5.61; P=.002), and Cisplatin (OR, 2.87; 95% CI, 1.33–6.2; P=.007) yielded a significantly higher ORR.
- For metastatic TNBC patients, Cisplatin (OR, 4.03; 95% CI, 1.49–10.88; P=.006), Eribulin (OR, 3.6; 95% CI, 1.01–12.79; P=.047), and Paclitaxel (OR, 2.72; 95% CI, 1.28–5.76; P=.009) significantly increased the PFS rate, and Gemcitabine (OR, 0.11; 95% CI, 0.02–0.57; P=.008) decreased the PFS rate. However, the aforementioned results exhibited large standard errors.
- In patients with metastasis, only Iniparib (OR, 1.53; 95% CI, 1.12–2.09; P=.008) significantly increased the OS.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

The regimen including Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel was the most likely to improve the ORR in TNBC patients and in advanced metastatic TNBC patients. The administration of Bevacizumab and Carboplatin provided greater benefit toward improved patient ORR.

Kommentare zum Review

- The present analysis was performed at the study level, not at an individual level.
- Tumor heterogeneity among the TNBC patients affected the outcomes.
- Network meta-analysis cannot include all related regimens

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [6].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, 08.2019, AWMF-Registernummer 032-045OL

Fragestellung

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der Leitlinie ist die gleichbleibend hohe epidemiologische Bedeutung des Mammakarzinoms und die damit verbundene Krankheitslast.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Aktualisierung der LL-Version von 2017
- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche nach Leitlinien, die nach Nov. 2013 veröffentlicht wurden, in Datenbanken von G-I-N, NGC, NICE, Library NHS, SIGN u.a. im Juni 2015 und Oktober 2015 (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG),
- AGREE-II-Bewertung der identifizierten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von $\geq 50\%$ der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II (Bewertung durch 2 Begutachter)
- Recherche nach Primärliteratur und systematischen Reviews in Medline, CDSR, CENTRAL, DARE; Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung der Literatur: SIGN-Checklisten für SR, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung (in Anlehnung an das Schema des Oxford Centre of Evidences-based Medicine)
- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Konsensusstärke:

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

- Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der auf Expertenkonsens beruhenden Empfehlungen wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke ergibt sich hier aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann).

Empfehlungen rezidiertes oder metastasiertes Mammakarzinom

(Hinweis: nicht spezifiziert für triple-negativen Brustkrebs)

5.3.5. Strahlentherapie

5.12.	Konsensbasierte Empfehlungen
	Bestrahlung nach Rezidivoperation
EK	a.) Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).
	Starker Konsens
EK	b.) Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.
	Starker Konsens
EK	c.) Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs beziehungsweise Thoraxwandrezidivs ohne Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) beziehungsweise nach Mastektomie (R0) sollte die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie analog zu den Empfehlungen in der Primärsituation erfolgen.
	Starker Konsens
EK	d.) Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs nach Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) soll die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden und kann insbesondere bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
EK	e.) Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.
	Starker Konsens

5.12. Konsensbasierte Empfehlungen	
EK	f.) Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie ohne nachfolgende Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer adjuvanten Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
EK	g.) Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie mit nachfolgender Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer erneuten adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
EK	h.) Für Rezidive, die nicht in einem zuvor bestrahlten Bereich liegen und R1/R2-reseziert wurden - ohne Möglichkeit mit vertretbarem Risiko chirurgisch eine R0-Situation zu erzeugen -, soll eine zusätzliche Strahlentherapie in dieser Situation empfohlen werden.
	Starker Konsens
EK	i.) Bei Vorliegen von Rezidiven nach R1/R2-Resektion und erfolgter Vorbestrahlung ohne Möglichkeit, mit vertretbarem Risiko operativ eine R0-Situation zu erzeugen, sollte die Indikation zu einer erneuten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

Hintergrundinformationen:

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, kann eine postoperative Bestrahlung diskutiert werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach einer zuvor im Rahmen der Primärtherapie durchgeführten adjuvanten Radiotherapie erneut eine kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein. Bei Inoperabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon- und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine simultane Chemotherapie oder Hyperthermie als strahlensensibilisierende Verfahren höhere Ansprechraten erzielen können.

Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein führen. Die Überlebensraten werden nicht verbessert [983, 984].

Referenzen:

983. McCormick, B., Counterpoint: Hyperthermia with radiation therapy for chest wall recurrences. J Natl Compr Canc Netw, 2007. 5(3): p. 345-8.
984. Nederland., N.B.O., Richtlijn Mammacarcinoom (Niederländische Leitlinie). 2011.

5.4.2. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.24.	Evidenzbasierte Empfehlungen
	Polychemotherapie/Kombinationstherapie
Empfehlungsgrad B	a.) Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine sequentielle Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence 1a	De-novo-Recherche: [1032, 1033]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad 0	b.) Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1034, 1035] [1036-1039]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad 0	c.) Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1003], [1032]
	Starker Konsens

Hintergrundinformationen:

(...) Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie sollte eine Monotherapie eingesetzt werden. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert. Die zytostatische Therapie sollte sich bei inkurabler Erkrankung am therapeutischen Index orientieren, wobei hier der Effekt (z. B. Symptomkontrolle) und Nebenwirkungen einer Therapie berücksichtigt werden und abgewogen werden müssen. Empfehlenswert ist bei der Mehrzahl der Patienten der Einsatz von subjektiv weniger belastenden Monotherapien im Vergleich zu einer Kombinationstherapie. Dies wird unterstützt durch eine 2015 publizierte Cochrane-Metaanalyse, welche ergab, dass sich durch eine Kombinationstherapie im Vergleich zu einer sequentiellen Monochemotherapie keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben zwischen Kombinationstherapie und einer sequentiellen Monochemotherapie ergab [1032] (...)

(...) Eine Metaanalyse von Ghersi et al. zeigte, dass Taxan-haltige Chemotherapien mit einem verbesserten progressionsfreien und Gesamtüberleben sowie einem erhöhten Tumoransprechen assoziiert waren. Allerdings führten sie auch zu erhöhtem Risiko von Neuropathie und einem geringeren Risiko von Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu nicht-Taxan-haltigen Regimen [1040].

5.4.2.1. Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom (1. Linie)

Die bessere Wirksamkeit einer Erstlinien-Behandlung mit Paclitaxel plus Bevacizumab (P/Bev) im Vergleich zu einer Paclitaxel-Monotherapie wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie belegt: In der E2100-Studie verdoppelte der kombinierte Einsatz von P/Bev die objektive Ansprechrate (36.9% vs. 21.2%; $p < 0.001$), was in einer nachfolgenden unabhängigen Auswertung bestätigt wurde (48,9% vs. 22,2%; $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis wurde unabhängig vom Hormonrezeptor-Status der Tumore erzielt. Mit P/Bev wurde eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit (PFS) von 11,4 vs. 5,8 Monaten (HR 0,42; 95% CI, 0,34 – 0,52; $p < 0.001$) im Vergleich zur Monotherapie erzielt, die ebenfalls in der Kontrollauswertung bestätigt wurde (11,3 vs. 5,8 Monate; HR 0,48; 95% CI 0,385 - 0,607; $p < 0,0001$) [1034, 1035]. Ein Vorteil hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS) konnte hingegen nicht belegt werden (26,7 vs. 25,2 Monate; HR 0,88; $p = 0,16$). Blutdruckerhöhungen > Grad 3 (14,8% vs. 0,0%, $p < 0.001$), Proteinurie (3,6% vs. 0,0%, $p < 0.001$), Kopfschmerzen (2,2% vs. 0,0%, $p = 0,008$) und cerebrovasculäre Ischämien (1,9% vs. 0,0%, $p = 0,02$) traten dabei deutlich häufiger beim Einsatz von P/Bev im Vergleich zur Monotherapie mit Paclitaxel auf [1034].

Die Effektivität einer Erstlinien-Kombinationstherapie von Capecitabin mit Bevacizumab (Cap/Bev) wurde ebenfalls in mehreren Phase III Studien belegt. Hier zeigte sich ein medianes PFS für diese Taxan-freie Kombination von 9,2 (RIBBON-1), 8,8 (CARIN) und 8,1 Monaten (TURANDOT) [1036-1038].

(...) Zusammenfassend zeigten sich mit der zusätzlichen Therapie mit Bevacizumab erhöhte Remissionsraten und eine Verbesserung des PFS (allerdings ohne Überlebensvorteil, die eine Kombinationstherapie insbesondere bei höherem „Remissionsdruck“ und bei fehlender Risikokonstellation betreffend Nebenwirkungen (kein unkontrollierter arterieller Hypertonus, keine cerebrovaskulären Ischämien und keine tiefen Venenthrombosen in der Vorgeschichte) geeignet erscheinen lassen.

Referenzen:

1032. Dear, R.F., et al., Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. Cd008792.
 1034. Miller, K., et al., Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med, 2007. **357**(26): p. 2666-76.
 1036. Robert, N.J., et al., RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(10): p. 1252-1260.
 1037. Welt, A., et al., Capecitabine and bevacizumab with or without vinorelbine in first-line treatment of HER2/neu-negative metastatic or locally advanced breast cancer: final efficacy and safety data of the randomised, open-label superiority phase 3 CARIN trial. Breast Cancer Res Treat, 2016. **156**(1): p. 97-107.
 1038. Lang, I., et al., Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. Lancet Oncol, 2013. **14**(2): p. 125-33.
 1040. Gherzi, D., et al., Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2015(6): p. Cd003366

5.25.	Konsensbasierte Empfehlung
	Monotherapie
EK	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluoropyrimidine, Platinkomplexe, Taxane und Vinorelbin. Bei einer Polychemotherapie können diese Substanzen untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Es sollten allerdings nur in Studien überprüfte Kombinationen eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrundinformationen:

Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant negativ beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline/Taxane erhalten, so können diese primär eingesetzt werden. (...)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [7]

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment

Published February 2009 last updated August 2017

Fragestellung

What is the choice of 1st line treatment for patients with metastatic breast cancer, endocrine therapy or chemotherapy?

Combination vs (i) sequential or (ii) single chemotherapy regimes:

- Which is most effective at treating patients with metastatic breast cancer – combination chemotherapy or sequential single-agent chemotherapy
- Which is the most effective at treating patients with metastatic breast cancer – single vs combination chemotherapy.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: We checked this guideline in January 2018. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were included in the literature search: The Cochrane Library, Medline and Premedline 1950 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1980 onwards, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) 1982 onwards, Allied & Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards, British Nursing Index (BNI) 1994 onwards, Psycinfo 1806 onwards, Web of Science 1970 onwards. [specifically Science Citation Index Expanded, (SCI-EXPANDED) and Social Sciences Citation Index (SSCI)], System for Information on Grey Literature In Europe (SIGLE) 1980–2005, Biomed Central 1997 onwards, National Research Register (NRR), Current Controlled Trials
- Aktualisierung ab 30.06.2008

LoE/GoR

- SIGN criteria for systematic reviews/meta-analyses and randomised control trials (Table A).

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies; high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: 'NICE guidelines manual' (NICE 2007).

- Agreeing the Recommendations: For each clinical question the GDG were presented with a summary of the clinical evidence, and where appropriate economic evidence, derived from the studies reviewed and appraised. From this information the GDG were able to derive the guideline recommendations. The link between the evidence and the view of the GDG in making each recommendation is made explicit in the accompanying qualifying statement.
- The way we have chosen to do this is by writing a 'qualifying statement' to accompany every recommendation and will usually cover:
 - the strength of evidence about benefits and harms for the intervention being considered
 - the degree of consensus within the Guideline Development Group (GDG)
 - the costs and cost-effectiveness (if formally assessed by the health economics team).
- Where evidence was weak or lacking the GDG agreed the final recommendations through informal consensus. To avoid giving the impression that higher-grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Methodische Hinweise

Die Empfehlungen der LL wurden auf ihre Aktualität überprüft und als weiterhin gültig angesehen. Daher werden die Empfehlungen aus der LL 2009 hier mit aufgeführt. (...) After considering all the evidence and views of topic experts and stakeholders, we decided that an update is not necessary for this guideline.

Empfehlungen

(Hinweis: nicht spezifiziert für triple-negativen Brustkrebs)

1.3 Systemic disease-modifying therapy (Algorithmus im Anhang, Abb. 1)

Chemotherapy

1.3.8 On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on limited randomised trial evidence and GDG consensus.

1.3.9 Consider using combination chemotherapy to treat patients with advanced breast cancer for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity. [2009]

Qualifying statement: This recommendation is based on randomised trial evidence confirming increased response rate and toxicity from combination chemotherapy and uncertainty over overall survival benefit compared with sequential single agent chemotherapy.

Clinical Evidence

Combination versus sequential chemotherapy

Evidence for comparing single chemotherapy with sequential chemotherapy comprised five RCTs (Creech et al. 1979; Chlebowski et al. 1979; Sledge et al. 2003; Smalley et al. 1976 and Baker et al. 1974) and one observational study (Chlebowski et al. 1989). The older studies were not always very stringently reported.

Two small, poor quality trials (Baker et al. 1974 and Creech et al. 1979) found no significant difference in tumour response, response duration, time to progression or overall survival when chemotherapy agents were given together or sequentially (on disease progression). Two other studies (Chlebowski et al. 1979 and Smalley et al. 1976) and a retrospective analysis of their data (Chlebowski et al. 1989) showed that whilst combined therapy resulted in superior tumour response and apparently significantly longer median overall survival, follow-up revealed that long term survival was no different between study arms. One large RCT (Sledge et al. 2003) demonstrated that combining anthracycline and taxane, rather than giving the drugs sequentially in either order, resulted in a better tumour response and superior time to progression but did not improve median overall survival. Consistently, adverse events due to combined therapy were reported as being more numerous or of greater severity than those experienced with single agents.

Referenzen

- Creech RH, et al (1979) Low dose chemotherapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide., adriamycin., methotrexate., 5-fluorouracil (CAMF) versus sequential cyclophosphamide., methotrexate., 5-fluorouracil (CMF) and adriamycin. *Cancer* 43(1): 51–59. – nonchemotherapy treated patients
- Chlebowski RT, et al. (1979) Survival of patients with metastatic breast cancer treated with either combination or sequential chemotherapy. *Cancer Res* 39(11): 4503–4506. - no prior cytotoxic chemotherapy;
- Sledge GW, et al. (2003) Phase III trial of doxorubicin., paclitaxel., and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21(4): 588–592.
- Smalley RV, et al (1976) Combination versus sequential five-drug chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. *Cancer Res* 36 (11 Pt 1): 3911–3916. - previously untreated with cytotoxic chemotherapy
- Baker LH, et al. (1974) Evaluation of combination vs. sequential cytotoxic chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer (Philad)* 33(2): 513–518. – fast ausschließlich ohne vorhergehende Chemotherapie

Combined versus single chemotherapy regimes

Evidence for comparing single chemotherapy with combined chemotherapy comprised one very high quality systematic review (n > 7,000 study participants) (Carrick et al. 2005), a more modest systematic review (Takeda et al. 2007), three RCTs (Eijertsen et al. 2004; Pacilio et al. 2006 and Martin et al. 2007) and two post-study papers published from the pivotal trial by O'Shaughnessy et al. 2002 (Leonard et al. 2006 and Miles et al. 2004).

Good evidence suggests that the relative risk of death was significantly reduced for patients given combined chemotherapy agents compared with single drugs as first- or second-line treatment. The advantage was greatest for combinations which did not include their comparator. Combined therapies containing anthracyclines or alkylating agents were significantly better at reducing the relative risk of death whereas taxanes did not improve survival as part of a combined therapy. RCT evidence from three trials showed that first-line treatment with combined therapies including an anthracycline and/or taxane compared with the same anthracycline or taxane, provided no survival advantages but were associated with higher levels of adverse events. Quality of life outcomes were equivocal. Similarly, a small RCT compared second-line (or higher) combined therapy of vinorelbine and gemcitabine with vinorelbine alone and reported no significant difference in overall survival between arms but more adverse events with combined therapy. In contrast, a post-study analyses of long term patient outcomes from a trial of capecitabine (CAP) and docetaxel (DOC) vs DOC alone showed that either combined or sequential therapy with the two agents was significantly better in terms of survival than receiving DOC alone. Although considerable data were published within systematic reviews about comparison of adverse events and quality of life between combined and single agent regimes the findings were equivocal across studies.

Referenzen

- Carrick S, et al. (2005) Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. In: Anonymous Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd. – Erst- und Folgelinien (Subgruppenanalyse mit vergleichbaren Ergebnissen)
- Takeda AL, et al. (2007) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 11 (19): iii-ixi. – “relapsed following treatment with anthracycline-based chemotherapy”
- Eijertsen B, et al. (2004). Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). J Clin Oncol (12): 2313–2320. - Erstlinie
- Pacilio C, et al. (2006). Is epirubicin effective in first-line chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC) after an epirubicin-containing adjuvant treatment? A single centre phase III trial. Br J Cancer 94: 1233–1236.
- Martin M, et al. (2007) Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol 8(3): 219–225.
- O'Shaughnessy J, et al. (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 20(12): 2812–2823.
- Leonard R, et al. (2006) Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? Ann Oncol 17(9): 1379–1385.
- Miles D, et al. (2004) Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. Clin Breast Cancer 5(4): 273–278.

1.3.10 For patients with advanced breast cancer who are not suitable for anthracyclines (because they are contraindicated or because of prior anthracycline treatment either in the adjuvant or metastatic setting), systemic chemotherapy should be offered in the following sequence: first line: single-agent docetaxel, second line: single-agent vinorelbine or capecitabine, third line: single-agent capecitabine or vinorelbine (whichever was not used as second-line treatment). [2009]

Qualifying statement: This recommendation was based on the findings of a health economic analysis single-agent that compared the cost-effectiveness of various sequences of and combination chemotherapy regimes, for patients who anthracycline resistant or for whom

anthracycline therapy is contraindicated. While it was acknowledged that there is no direct evidence comparing alternative chemotherapy sequences, the GDG considered it important to explore the cost effectiveness of plausible sequences using the best available data. An indirect treatment comparison methodology was an important component of this, but it was restricted to an assessment of the relative effectiveness of alternative first-line treatments based on the available RCT data.

Clinical Evidence

Vinorelbine

The level of evidence on the use of vinorelbine (VIN) as a monotherapy or in combination with other agents is generally of very poor quality consisting mainly of low patient number, non-comparative phase II trials or small RCTs. As such, the findings from these studies should be interpreted with caution. The majority of patients were believed to have had prior anthracycline therapy.

Vinorelbine monotherapy

One small, statistically underpowered RCT (Pajk et al. 2008) compared VIN with capecitabine (CAP) in a small number of heavily pre-treated women and reported no significant difference in response or survival outcomes but more adverse events (particularly neutropenia) in the VIN group. Two poor quality phase II studies evaluated VIN for women with metastatic disease (Udom et al. 2000 and Zelek et al. 2001) finding that as second- or third-line treatment response rates of up to 41%, response duration of 4 months and time to progression of ~2.75 months were reported.

Vinorelbine combined therapy

Two poor to moderate quality RCTs tested VIN in combination with 5'-fluorouracil (5'-FU) vs docetaxel (DOC) (Bonneterre et al. 2002) or gemcitabine (GEM) vs VIN (Martin et al. 2007). VIN and 5'-FU combined resulted in similar treatment outcomes as DOC monotherapy but with a higher incidence of neutropenia. VIN and GEM resulted in superior progression-free survival, but not significantly different overall survival or response duration, compared with VIN alone.

Thirteen poor to moderate quality phase II, non-comparative, studies described VIN combined with: trastuzumab (TRZ) (Burstein et al. 2003; Chan et al. 2006; Jahanzeb et al. 2002; Bartsch et al. 2007; De Maio et al. 2007 and Catania et al. 2007b), CAP (Ghosn et al. 2006 and Davis 2007), DOC (Mayordomo et al. 2004), GEM (Ardavanis et al. 2007 and Colomer et al. 2006), 5'-FU (Stuart 2008), mitozantrone (Onyenadum et al. 2007), cisplatin followed by DOC (Shamseddine et al. 2006) and CAP followed by DOC (Ghosn et al. 2008).

For all phase II combination studies, the overall tumour response rates ranged from 33-75%, median overall survival from 13-35.8 months, median response duration from 2.6-17.5 months, median time to progression (reported in two studies) from 6.6-8.6 months and median progression-free survival (reported in two studies) from 9.6-9.9 months. The most commonly reported adverse events attributed to VIN were neutropenia, nausea and vomiting and alopecia.

Referenzen

Pajk B, Cufer T, Canney P, Ellis P, Cameron D, et al. (2008) Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *Breast* 17: 180–185.

Udom DI, Vigushin DM, Linardou H, Graham H, Palmieri C et al. (2000) Two weekly vinorelbine: administration in patients who have received at least two prior chemotherapy regimens for advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 36: 177–182.

Zelek L, Barthier S, Riofrio M, Fizazi K, Rixe O, et al. (2001) Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. [see comment]. *Cancer* 92: 2267–2272.

Bonnetterre J, Roché H, Monnier A, Guastalla JP, Namer M, Fargeot P et al. (2002) Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Brit J Cancer*. 87: 1210–1215.

Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, et al. (2007) Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 8(3): 219–225.

Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, et al. (2003) Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 21: 2889–2895.

Chan A, Martin M, Untch M, Gil MG, Guillem-Porta V, et al. (2006) Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Brit J Cancer* 95: 788–793.

Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, Irwin DH, Speyer J, et al. (2002) Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *The Oncologist* 7: 410–417.

Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Bachleitner-Hoffmann T, et al. (2007) Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 102: 375–381.

De Maio ME, Pacilio C, Gravina A, Morabito A, Di Rella F, et al. (2007) Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer* 7: 50.

Catania C, Medici M, Magni E, Munzone E, Cardinale D, et al. (2007b) Optimizing clinical care of patients with metastatic breast cancer: a new oral vinorelbine plus trastuzumab combination. *Ann Oncol* 18: 1969–1975.

Ghosh M, Kattan J, Farhat F, Younes F and Gasmi J (2006) Phase II trial of capecitabine and vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res* 26: 2451–2456.

Davis AJ (2007) Multicenter phase II study of combination chemotherapy with capecitabine and intravenous vinorelbine in patients with pretreated metastatic breast cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 3: 37–43.

Mayordomo JI, Milla A, Morales S, Yubero A, Lorenzo A, et al. (2004) Biweekly docetaxel and vinorelbine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 5: 131–135.

Ardavanis A, Kountourakis P, Maliou S, Vassilakopoulou M, Basioukas S, et al. (2007) Gemcitabine and oral vinorelbine as salvage treatment in patients with advanced anthracycline- and taxane-pretreated breast cancer. *Anticancer Res* 27: 2989–2992.

Colomer R, Llombart-Cussac A, Tusquets I, Rifa J, Mayordomo JI, et al. (2006) Biweekly gemcitabine plus vinorelbine in first-line metastatic breast cancer: efficacy and correlation with HER2 extracellular domain. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico* 8: 896–902

Stuart NSA (2008) Vinorelbine and infusional 5-fluorouracil in anthracycline and taxane pre-treated metastatic breast cancer. *Clin Oncol* 20: 152–156.

Onyenadum A, Gogas H, Markopoulos C, Bafaloukos D, Aravantinos G, et al. (2007) Mitozantrone plus vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Chemother* 19: 582–589.

Shamseddine AI, Otrrock ZK, Khalifeh MJ, Yassine HR, Charafeddine M, et al. (2006) A clinical phase II study of a non-anthracycline sequential combination of cisplatin-vinorelbine followed by docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. *Oncology* 70:330–338.

Capecitabine

The level of evidence on the use of CAP as a monotherapy is generally of poor quality consisting mainly of low patient number, non-comparative phase II studies. Evidence for capecitabine in combination with DOC consists of one good phase III RCT. As such, the findings from these studies should be interpreted with caution.

Capecitabine monotherapy

Nine phase II studies (El Helw and Coleman, 2005; Fumoleau et al. 2004; Lee et al. 2004; Pierga et al. 2004; Reichardt et al. 2003; Wist et al. 2004; Sezgin et al. 2007; Venturini et al. 2007 and Yap et al. 2007) and one retrospective case series (Leonard et al. 2002) were identified.

The majority of patients are believed to have been treated with anthracycline and taxane. Across all studies, the overall tumour response rates ranged from 10-42%, median overall survival from 9.4-18.1 months, median response duration from 3.8-15.4 months and median time to progression from 3.5-6.6 months. The most commonly reported adverse event was hand-foot syndrome which at grade 3/4 occurred in up to 21% of patients.

Capecitabine combined therapy

The evidence for combined therapy with CAP and DOC comprised one phase III RCT (Chan, 2005) three phase II studies (Mackey et al. 2004; Silva et al. 2008 and Mrozek et al. 2006) and a retrospective analysis of post-study data (Miles et al. 2004).

The RCT compared CAP and DOC with gemcitabine and DOC and reported no significant difference between study arms in overall response rate, median time to treatment failure or response duration. There were higher levels of hand-foot syndrome and diarrhoea in the CAP and DOC arm. The phase II studies offered poor quality and conflicting evidence on reduced doses of CAP and DOC reporting overall tumour response rates ranging from 44-50%, median overall survival of ~19 months (1 study), median response duration of ~9.1 months (1 study) and median time to progression of ~5.5 months (1 study). A post study analysis (Miles et al. 2004) of a pivotal RCT (O'Shaughnessy et al. 2002) confirmed a survival advantage with CAP and DOC, either combined or sequentially, when compared with either agent as monotherapy.

Referenzen

- El-Helw L and Coleman RE (2005) Reduced dose capecitabine is an effective and well-tolerated treatment in patients with metastatic breast cancer. *Breast* 14: 368–374.
- Fumoleau P, Lartigand R, Clippe C, Dieras V, Orfeuvre H, et al. (2004) Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 40: 536–542.
- Lee SH, Lee J, Park J, Park SH, Lee KE, et al. (2004) Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Med Oncol* 21: 223–231.
- Pierga JY, Fumoleau P, Brewer Y, Zelek L, Martin D, et al. (2004) Efficacy and safety of single agent capecitabine in pretreated metastatic breast cancer patients from the French compassionate use program. *Breast Cancer Research & Treatment* 88: 117–129.
- Reichardt P, von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kolbl H, et al. (2003) Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol* 14: 1227–1233.
- Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, Risberg T, Bremnes Y et al. (2004) Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 43: 186–189.
- Sezgin C, Kurt E, Evrensel T, Ozdemir N, Manavoglu O et al. (2007) Efficacy of lower dose capecitabine in patients with metastatic breast cancer and factors influencing therapeutic response and outcome. *South Med J* 100: 27–32.
- Venturini M, Paridaens R, Rossner D, Vaslamatzis MM, Nortier JW, et al. (2007) An open-label, multicenter study of outpatient capecitabine monotherapy in 631 patients with pretreated advanced breast cancer. *Oncology* 72: 51–57
- Yap YS, Kendall A, Walsh G, Banerji U, Johnston SR, et al. (2007) Clinical efficacy of capecitabine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer--how low can you go? *Breast* 16: 420–424.
- Leonard RC, Twelves C, Breddy J, Chaturvedi A, Hutcheon A, et al. (2002) Capecitabine named-patient programme for patients with advanced breast cancer. The UK experience. *Eur J Cancer* 38: 2020–2024.
- Chan S (2005) Gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel for patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: a review of the results of a European Phase III trial. *Ejc Supplements* 3: 17–21.
- Mackey JR, Tonkin KS, Koski SL, Scarfe AG, Smylie MGB, et al. (2004) Final results of a phase II clinical trial of weekly docetaxel in combination with capecitabine in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 5: 287–292.
- Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Cervantes G, Mauriac L, et al. (2004) Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin Breast Cancer* 5(4): 273–278.

Taxanes

There was good quality evidence on the use of taxanes as first- or second-line monotherapy or in combination, comprising a high quality Cancer Care Ontario guideline (Verma et al. 2003), two good systematic reviews (Ghersi et al. 2005 and Bria et al. 2005) and four RCTs (Lin et al. 2007; Cassier et al. 2008; Bontenbal et al. 2005 and Jones et al. 2005). The total patient number exceeded 15,000. Anthracycline naïve women did not derive any benefit from paclitaxel (PAC) as first line monotherapy compared with controls.

A large systematic review (Verma et al. 2003) found that for anthracycline naïve patients, when taxanes were added to anthracycline based regimes, there were no significant differences in time to progression (TTP) or overall survival (OS) but tumour response was significantly improved. However, PAC and doxorubicin (DOX) combined therapy resulted in superior median OS and TTP compared with 5'-FU, DOX and cyclophosphamide (FAC) combined. There was no evidence to suggest a significant difference in quality of life between DOC and PAC when either was combined with anthracycline as first-line therapy.

One moderate RCT (Bontenbal et al. 2005) demonstrated that DOX and DOC combined therapy in first line treatment of advanced disease resulted in superior tumour response and clinical benefit, when compared with FAC. Time to event analyses also showed significant

reductions in the risk of death and time to progression with AT therapy compared to FAC but there were more reports of febrile neutropenia with FAC.

Meta-analysis demonstrated significant improvements in TTP, tumour response and time to treatment failure in favour of taxane containing regimes compared with non-taxane containing regimes and a borderline advantage in OS. However, statistical significance for OS and TTP was lost when only first-line therapy with taxanes was considered.

Taxanes and taxane containing regimes were reported to have a higher incidence of neurotoxicity and leukopenia but fewer cases of nausea and vomiting than controls.

PAC monotherapy was preferable to mitomycin in terms of TTP but not other outcomes. DOC monotherapy correlated with improved OS (compared with combined mitomycin and vinblastine) and improved TTP and tumour response compared with several other multiagent therapies. Good RCT data (Jones et al. 2005) demonstrated a significant advantage in OS, TTP and response duration for patients on DOC versus PAC monotherapy although the tumour responses were similar. Another RCT (Cassier et al. 2008) found no significant differences in efficacy or survival outcomes between PAC and DOC as first-line therapy combined with DOX then given as monotherapy.

Referenzen:

Verma S, Trudeau M, Pritchard K, Oliver T, Robinson P et al. (2003). Role of taxanes in the management of metastatic breast cancer. *Curr Oncol* 10(2): 68–83.

Gheri D, Wilcken N, Simes J and Donoghue E (2005) Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2*. Chichester (UK): John Wiley & Sons Ltd.

Bria E, Giannarelli D, Felici A, Peters WP, Nistico C, et al. (2005) Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 103(4): 672–679.

Lin YC, Chang HK, Chen JS, Wang HM, Yang TS et al. (2007) A phase II randomized study of two taxanes and cisplatin for metastatic breast cancer after anthracycline: a final analysis. *Jpn J Oncol* 37(1): 23–29.

Cassier PA, Chabaud S, Trillet-Lenoir V, Peaud PY, Tigaud JD, et al. (2008) A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 109: 343–350.

Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, et al. (2005) Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch community setting trial for the clinical trial group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 23: 7081–7088.

1.3.11 Gemcitabine in combination with paclitaxel, within its licensed indication, is recommended as an option for the treatment of metastatic breast cancer only when docetaxel monotherapy or docetaxel plus capecitabine are also considered appropriate. [2009]

Qualifying statement: This recommendation is from ‘Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer’, NICE technology appraisal guidance 116 (2007).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2019) am 02.09.2019

#	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 lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	#1 OR (#2 AND #3)
6	#4 AND #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Sep 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.09.2019

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH
2	((breast[ti] OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH))
3	(#1) OR #2
4	(breast[ti] OR mamma*[ti])
5	(#4) AND (((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab]))))))
6	(#5) AND (((((((advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] OR progression*[tiab] OR progressive*[tiab] OR disseminat*[tiab]))))))
7	(#6) 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]))
8	#3 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR

	systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[tj] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
10	((#9) AND ("2014/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

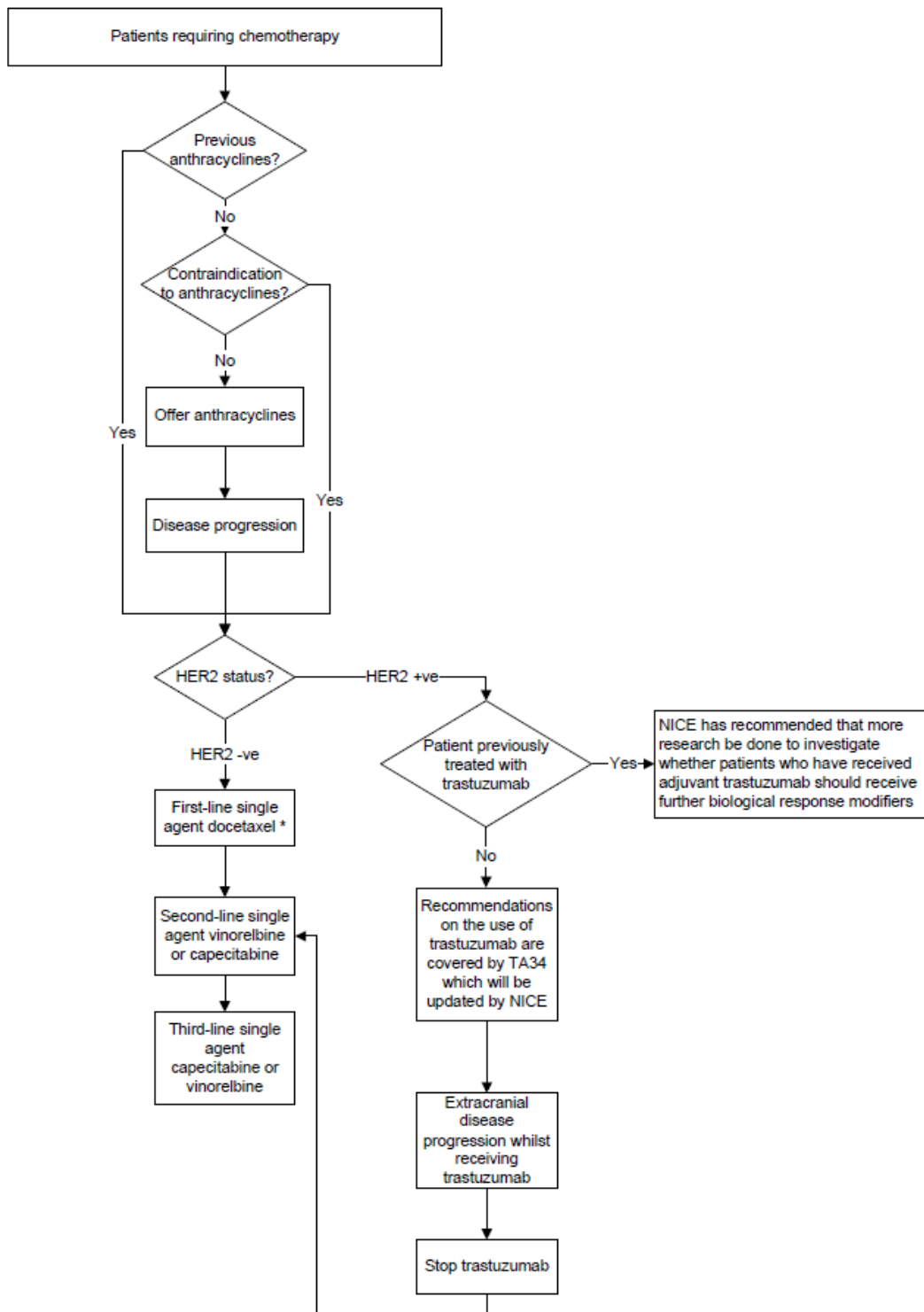
Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.09.2019

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
7	((#6) AND ("2014/09/01"[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]))

Referenzen

1. **Egger SJ, Willson ML, Morgan J, Walker HS, Carrick S, Gherzi D, et al.** Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(6):Cd003374. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003374.pub4>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ Methode: Protonentherapie, Indikation: Mammakarzinom vom 28.05.2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1800/2009-05-28-RL-Kh-Protonen-Mamma_ZD.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau; vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 - Eribulin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-311/2018-03-16_Geltende-Fassung_Ribociclib_D-307.pdf.
5. **Guan X, Ma F, Fan Y, Zhu W, Hong R, Xu B.** Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Anticancer Drugs 2015;26(8):894-901.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 08.2019. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 04.09.2019]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 04.09.2019]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.
8. **Tian Q, Du P, Li S, Bai Z, Yang Y, Zeng J.** Effect of antitumor treatments on triple-negative breast cancer patients: A PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore) 2017;96(45):e8389.

Anhang



* Consider combination therapy for patients for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.

Abbildung 1: aus NICE, 2009