



Zusammenfassende Dokumentation

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

Pembrolizumab

Vom 15. Dezember 2022

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.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	42
B.	Bewertungsverfahren	50
1.	Bewertungsgrundlagen	50
2.	Bewertungsentscheidung.....	50
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
2.2	Nutzenbewertung	50
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	51
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	52
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	56
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	57
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	57
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	59
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	59

5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) e.V.....	95
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS).....	119
5.4	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	135
5.5	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	141
5.6	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	151
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	157
D.	Anlagen.....	183
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	183
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	198

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. Februar 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 19. Mai 2022 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 16. Juni 2022, 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 (Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 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 neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.12.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die neoadjuvante Behandlung neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron und Vincristin zugelassen. Für die adjuvante Behandlung sind neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Olaparib zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:
- Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – Methoden, welche von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind; in Kraft getreten am 20. März 2019:
- Protonentherapie beim Mammakarzinom
- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:
- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
- Es liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die

wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie kann eine Chemotherapie, sofern indiziert, vor der Operation (neoadjuvant) oder nach dieser (adjuvant) durchgeführt werden. Dabei wird die neoadjuvante Behandlung bevorzugt empfohlen, sofern die gleiche systemische Chemotherapie sowohl adjuvant wie neoadjuvant in Betracht gezogen wird. Zur neoadjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms werden gemäß aktuellen Leitlinien grundsätzlich dieselben Chemotherapiekombinationen wie zur adjuvanten Behandlung empfohlen.

Zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms ist dies standardmäßig eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie. Diese kann sowohl sequentiell als auch kombiniert erfolgen. In Meta-Analysen wurde gezeigt, dass die Zugabe einer Taxan-basierten Chemotherapie zu einer Standard-Anthrazyklin-basierten Behandlung das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert. Bei Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieprotokollen sollen kardiale Risiken in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Die Wirkstoffe Paclitaxel und Cyclophosphamid sind zwar für die adjuvante Therapie, jedoch nicht explizit für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen sind, werden jedoch in Leitlinien auch für die neoadjuvante Therapie empfohlen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien.

Vor diesem Hintergrund wird vom G-BA für die neoadjuvante Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt, für die ein sequentielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, als ein geeigneter Komparator bestimmt wird.

Des Weiteren wird in den Leitlinien eine Dosierung für Paclitaxel von wöchentlich 80 mg/m² empfohlen, welche jedoch von den Angaben in der Fachinformation zu Paclitaxel abweicht (dreiwöchentliche Anwendung von 175 mg/m²).

Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Zudem liegt keine höherwertige Evidenz für die Behandlung mit Carboplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

Bei dem Wirkstoff Olaparib aus der Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden. Bei dem Wirkstoff Olaparib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 02.08.2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen

Erkenntnisse wird Olaparib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Sofern die Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie bereits in der neoadjuvanten Therapiesituation erfolgt ist, besteht nach den Leitlinien keine Empfehlung für eine weitergehende, regelhafte antineoplastische Therapie in der postoperativen, adjuvanten Therapiesituation. Daher wird das beobachtende Abwarten als Vergleichstherapie für die adjuvante Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

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

Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab Monotherapie (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko, liegt Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

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

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

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 vorgelegt, in der Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation Placebo zur adjuvanten Behandlung verglichen wird.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem, nicht metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko, die keine vorherige Behandlung in diesem TNBC-Stadium

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

Bedingt durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nur die Wirkstoffe Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid als neoadjuvante Chemotherapie im Kontroll- als auch im Interventionsarm betrachtet. Für den Interventionsarm liegen daher keine Daten für die Kombination von Pembrolizumab mit weiteren Chemotherapie-Kombinationspartnern vor.

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

Während für den Interventionsarm der Studie KEYNOTE 522 aufgrund der Zulassung von Pembrolizumab davon auszugehen ist, dass die in der neoadjuvanten Phase in diesem Arm eingesetzte Therapie aus Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie insgesamt zugelassen ist, trifft dies für den Kontrollarm allerdings nicht zu. Das im Kontrollarm eingesetzte Chemotherapieschema enthielt Carboplatin, das in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen ist. Zudem wurden weitere Wirkstoffe in der Chemotherapie eingesetzt, die für die neoadjuvante Behandlung nicht explizit zugelassen sind.

Die derzeit noch laufende Studie KEYNOTE 522 wird an 177 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 522 sind die pathologische Komplettremission (pCR) und das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen insgesamt 5 präspezifizierte Datenschnitte vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier Ergebnisse zum 4. Datenschnitt vom 23.03.2021 vorgelegt. Aus einem separaten Dokument, das der pharmazeutische Unternehmer als Hinweis für den Studienbericht des 4. Datenschnitts übermittelt hat, geht hervor, dass die Nullhypothese für das ereignisfreie Überleben (EFS) bereits mit dem 4. Datenschnitt abgelehnt werden konnte und daher zum 5. Datenschnitt – anders als ursprünglich geplant – das primäre Ziel die Auswertung des Gesamtüberlebens war.

Zum 5. Datenschnitt vom 23.03.2022 hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier jedoch keine Auswertungen vorgelegt. Als Begründung führt er an, dass die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben nicht unterschritten wurde. Laut des separaten Hinweisdokuments zum Studienbericht hat ein externes Data Monitoring Committee (eDMC) die Ergebnisse des 5. Datenschnitts zur Wirksamkeit und Sicherheit am 23.05.2022 begutachtet. Das eDMC habe empfohlen, die Studie verblindet weiterzuführen bis die Nullhypothese für das Gesamtüberleben abgelehnt werden könne.

Vom IQWiG wurde der Verzicht auf die Darstellung der Ergebnisse des 5. Datenschnitts als nicht sachgerecht beurteilt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer hierfür angeführte Begründung einer nicht erreichten Signifikanzschwelle für den Endpunkt Gesamtüberleben im

5. Datenschnitt sei nicht stichhaltig. Auch der im Hinweisdokument der zum Studienbericht genannte Punkt, die Studie verblindet weiterzuführen, sei nicht verständlich, da es bereits veröffentlichte Auswertungen für alle Endpunkte, also auch zum Gesamtüberleben, für den vorherigen 4. Datenschnitt gibt.

Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für alle der für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen. Laut IQWiG liegen solche Auswertungen zum 5. Datenschnitt gemäß den Angaben in dem separaten Hinweisdokument bereits vor. Daraus resultierend hat das IQWiG das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als inhaltlich unvollständig bewertet, jedoch dennoch zur Nutzenbewertung die Ergebnisse des 4. Datenschnittes herangezogen, da in der vorliegenden Datensituation nicht angenommen wird, dass sich im 5. Datenschnitt relevant unterschiedliche Ergebnisse ergeben.

Vom G-BA wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers kritisch gesehen. Da jedoch laut IQWiG für den 5. Datenschnitt gegenüber dem 4. Datenschnitt insgesamt keine relevant unterschiedlichen Ergebnisse erwartet werden und in Bezug auf das Gesamtüberleben davon ausgegangen werden kann, dass die Signifikanzschwelle nicht unterschritten worden ist, werden dennoch die Ergebnisse des 4. Datenschnittes vom 23.03.2021 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Limitation der Studie KEYNOTE 522

Die vorliegende Zulassung basiert auf der neoadjuvanten Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Chemotherapie wird hierbei nicht näher präzisiert und das zugelassene Anwendungsgebiet schränkt auch nicht auf die in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzten Chemotherapeutika Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid ein.²

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

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

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Stellungnehmern ebenfalls dargelegt, dass es sich bei der in der Studie verwendeten Chemotherapiekombination um einen Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet handelt. Hinsichtlich weiterer möglicher Chemotherapie-Kombinationspartner wurden keine weiteren Wirkstoffe benannt.

Somit wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung allein für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und

² Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - EMA/H/C/003820/II/0110;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Pembrolizumab (adjuvant) Daten vorgelegt. Die Formulierung des Anwendungsgebiets schließt jedoch nicht aus, dass Pembrolizumab in Kombination weiteren Chemotherapieoptionen angewendet werden kann. Neben dem vom pharmazeutischen Unternehmer in der Studie angewendeten Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapieregime werden in den Leitlinien weitere Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Chemotherapieregimes empfohlen.

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

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

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

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Von der European Medicines Agency (EMA) sowie in den Leitlinien wird der Einsatz von Carboplatin kontrovers diskutiert, da sich bei der Carboplatin-Gabe zwar eine erhöhte Rate an pathologischen Remissionen (pCR) zeige, allerdings ohne eine konsistente Verbesserung des Gesamtüberlebens und zudem auf Kosten einer schlechteren hämatologischen Toxizität.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass der Einsatz von Carboplatin aus klinischer Sicht für die Patientinnen und Patientinnen einen deutlichen Mehrwert habe und den Therapiestandard, insbesondere in der kurativen Situation der jüngeren Hochrisikogruppe, darstelle.

Der Wirkstoff Paclitaxel ist lediglich für die adjuvante Therapiesituation zugelassen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten bei der Dosierung und der Frequenz der Gabe von Paclitaxel: Die in der Studie eingesetzten Dosierung von 80 mg/m² KOF bei wöchentlicher Gabe weicht von der in der Fachinformation abgebildeten Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 3 Wochen ab.

Hinsichtlich der Gabe von Paclitaxel in der neoadjuvanten Therapiesituation wird in den Leitlinien empfohlen, dass – sofern eine postoperative, adjuvante Therapie indiziert ist –

diese bevorzugt neoadjuvant eingesetzt werden sollte. Bezüglich der eingesetzten Dosierung gibt es in den Leitlinien keine einheitlichen Empfehlungen.

Die klinischen Experten haben diesbezüglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegt, dass die wöchentliche Gabe bei geringerer Dosierung den aktuellen Behandlungsstandard darstellt, da die Effektivität etwas höher sei als bei einer Gabe auf dreiwöchentlicher Basis.

Insgesamt verweisen die klinischen Stellungnehmer darauf, dass die in der Studie angewendete Chemotherapiekombination einen Therapiestandard im Anwendungsgebiet darstellt.

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, Carboplatin und Paclitaxel als hinreichend geeignete Komparatoren 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 die in dieser Studie als Komparatoren eingesetzten Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden sind, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren 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 Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Mortalität

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 80 Patienten (10,2 %) im Interventionsarm und 55 Patienten (14,1 %) im Vergleichsarm verstorben.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und ereignisfreies Überleben)

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

- lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert
- lokale Progression, die eine Operation verhindert
- positiver Resektionsrand bei der letzten Operation
- Lokalrezidiv
- Fernrezidiv
- Fernmetastasen
- zweiter primärer Tumor
- Tod unabhängig von der Ursache

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

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

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

Pathologische Komplettremission (pCR)

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

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

Aus der S3-Leitlinie sowie aus den Stellungnahmen der klinischen Experten geht zwar hervor, dass im Falle einer pathologischen Komplettremission von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden kann, jedoch gibt es bisher keine belastbaren Daten auf Studienebene, die zeigen, dass Unterschiede bezüglich der pCR-Rate zwischen den Studienarmen auch Unterschiede hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens zuverlässig vorhersagen. Insgesamt stellt die pCR derzeit keinen validen Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier auch keine Nachweise für eine Validierung des Surrogatendpunkts vorgelegt.

Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Brusterhaltende Operation (BCS)

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

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

Symptomatik und Gesundheitszustand

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

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier jeweils separate Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) für die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase vor und stellte die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline der jeweiligen Behandlungsphase sowie die Mittelwertsdifferenzen zwischen den Studienarmen dar. Zusätzlich wurden für jede Skala die Werte für bestimmte Zeitpunkte im Studienverlauf deskriptiv berichtet. Auswertungen über den gesamten Studienverlauf hatte der pharmazeutische Unternehmer nicht vorgelegt. Die getrennte Auswertung der neoadjuvanten und der adjuvanten Behandlungsphase ist jedoch nicht sachgerecht, da nur ein stark reduzierter, zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Anteil an Patientinnen und Patienten der ITT-Population in die Auswertung der adjuvanten Behandlungsphase einging. Dieser Anteil stellt eine durch die neoadjuvante Behandlung selektierte Teilpopulation dar, sodass nicht mehr von einem randomisierten Vergleich ausgegangen werden kann. Eine alleinige Betrachtung der neoadjuvanten Behandlungsphase wird für die Ableitung des Zusatznutzens nicht als sinnvoll erachtet, da keine Aussage über den gesamten zugelassenen Behandlungszeitraum möglich ist.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) über den Studienverlauf über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 vorgelegt.

Die vorgelegten Analysen umfassen den Vergleich von Beginn der neoadjuvanten Behandlungsphase bis Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase. Daher können aus den vorgelegten Daten lediglich Aussagen über ca. 1 Jahr Behandlungsdauer und nicht über den gesamten Studienverlauf bis 2 Jahre nach Randomisierung getroffen werden.

Die vorgelegten Daten sind aus Sicht des IQWiG nicht interpretierbar. Grund hierfür sind die insgesamt stark sinkenden Rücklaufquoten der Fragebogen im Beobachtungsverlauf (zu Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase lediglich ca. 57 % im Interventionsarm bzw. 64 % im Kontrollarm). Insbesondere das Absinken der Rücklaufquoten zwischen der letzten Visite unter neoadjuvanter Behandlung (ca. 79 % im Interventionsarm bzw. 81 % im Kontrollarm) und der ersten Visite unter adjuvanter Behandlung (ca. 64 % im Interventionsarm bzw. 74 % im Kontrollarm) ist von besonderer Relevanz.

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

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

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier – wie oben für den Endpunkt Symptomatik dargelegt – jeweils separate Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) für die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase vor und stellte die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline der jeweiligen Behandlungsphase sowie die

Mittelwertsdifferenzen zwischen den Studienarmen dar. Zusätzlich wurden für jede Skala die Werte für bestimmte Zeitpunkte im Studienverlauf deskriptiv berichtet. Auswertungen über den gesamten Studienverlauf hatte der pharmazeutische Unternehmer nicht vorgelegt. Eine getrennte Auswertung der neoadjuvanten und der adjuvanten Behandlungsphase ist jedoch – wie oben beschrieben – nicht sachgerecht.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) über den Studienverlauf über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 vorgelegt.

Die vorgelegten Analysen umfassen – wie oben für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand dargelegt – den Vergleich von Beginn der neoadjuvanten Behandlungsphase bis Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase. Daher können aus den vorgelegten Daten lediglich Aussagen über ca. 1 Jahr Behandlungsdauer und nicht über den gesamten Studienverlauf bis 2 Jahre nach Randomisierung getroffen werden.

Die hier vorgelegten Daten sind aus Sicht des IQWiG aus denselben Gründen wie oben für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand dargelegt nicht interpretierbar.

Für den Endpunkt Lebensqualität liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Spezifische unerwünschte Ereignisse

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

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE insgesamt ein Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und

Pembrolizumab (adjuvant) feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vor.

Gesamtbewertung

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

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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

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

Für die Kategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.

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

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

Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil für den Endpunkte Rezidive gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant) in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse dennoch übergreifend herabgesetzt. Dies ergibt sich daraus, dass eine Platin-basierte Chemotherapie aufgrund der höheren hämatologischen Toxizität nicht für alle Patientinnen und Patienten eine geeignete Behandlung darstellt. Zudem sind Arzneimittel mit einem Platin-Wirkstoff, wie der in der Studie KEYNOTE 522 in Kombination mit Pembrolizumab angewandte Wirkstoff Carboplatin, weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms zugelassen. Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab wären auch weitere Chemotherapiekombinationen – darunter auch Platin-freie Chemotherapiekombinationen – möglich.

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

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

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

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf dem 4. Datenschnitt vom 23.03.2021 der KEYNOTE 522. Weitere Interimsanalysen waren etwa 5 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder dem ersten Patienten, sowie ein Jahr nach dem 5. Datenschnitt und ein Jahr nach dem 6. Datenschnitt geplant. Die finale Analyse zum ereignisfreien Überleben ist nach 327 Ereignissen, es sei denn, die Studie wird vorzeitig abgebrochen, geplant. Die Interimsanalysen sowie die finale Analyse waren ursprünglich als Auswertungen des Endpunktes ereignisfreien Überleben geplant. Jedoch geht aus den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers hervor, dass nach dem 4. Datenschnitt keine weitere confirmatorische Testung auf das ereignisfreie Überleben, sondern eine confirmatorische Testung des Gesamtüberlebens erfolgt, da mit dem 4. Datenschnitt die Nullhypothese für das ereignisfreie Überleben abgelehnt werden konnte.

Da weitere klinische Daten aus der Studie KEYNOTE 522 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie KEYNOTE 522 zum 7. Datenschnitt geplant zum 23. März 2024 vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Oktober 2024 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pembrolizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Pembrolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 Verfo). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pembrolizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2bis 4 Verfo) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Pembrolizumab + Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

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

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

Bewertung des Zusatznutzens für a)

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Betrachtung der Rezidive, operationalisiert über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patientinnen und Patienten, welche im Interventionsarm behandelt wurden.

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

Für die Kategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.

Dem relevanten Vorteil bei den Rezidiven stehen in der Kategorie Nebenwirkungen Nachteile der Interventionsbehandlung insbesondere bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE gegenüber, die jedoch die Vorteile bei

den Rezidiven vor dem Hintergrund der essentiellen Bedeutung der Vermeidung von Rezidiven in der kurativen Therapiesituation nicht grundsätzlich infrage stellen.

Die Aussagesicherheit wird insgesamt als Anhaltspunkt eingestuft. Dies ergibt sich daraus, dass eine platin-basierte Chemotherapie nicht für alle Patientinnen und Patienten eine geeignete Behandlung darstellt. Zudem sind Arzneimittel mit einem Platin-Wirkstoff für die vorliegende Therapiesituation nicht zugelassen. Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet wären auch weitere Chemotherapiekombinationen möglich.

In der Gesamtschau wird daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin/Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 01.10.2024 befristet, da weitere klinische Daten aus der Studie KEYNOTE 522 erwartet werden.

Bewertung des Zusatznutzens für b)

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

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 01.10.2024 befristet.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. So bestehen unter anderem Unsicherheiten aufgrund der unklaren Anzahl unberücksichtigter Patientinnen und Patienten mit neu auftretendem Lokalrezidiv und bei den Anteilswerten für das lokal fortgeschrittene oder frühe Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko sowie bei dem Anteilswert für das triple-negative Mammakarzinom, der sich gegebenenfalls auf die Patientinnen außerhalb des Anwendungsgebiets beziehen kann.

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: 1. Juli 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 Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 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.

Das dargestellte Therapieschema entspricht dem in der Zulassungsstudie des betrachteten Anwendungsgebietes verwendeten Schema. Die entsprechenden Dosierungsangaben wurden Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers und der Fachinformation, Abschnitt 5.1, des pharmazeutischen Unternehmers entnommen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg)³. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Für die Berechnung der AUC-Dosierungsangaben von Carboplatin wurden zusätzlich das mittlere Alter von Frauen in Deutschland von 44,5 Jahren⁴, ein Geschlechterfaktor von Frauen von 0,85⁵ und eine mittlere Serumkreatininkonzentration von 0,75 mg / dl⁶ zugrunde gelegt.

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.⁷

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

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017), www.gbe-bund.de

⁴ Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2022, <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>

⁵ Carboplatin AUC Calculator, <https://www.thecalculator.co/health/Carboplatin-AUC-Calculator-631.html>

⁶ DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2022, <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin#>

⁷ Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Behandlungsdauer:

Neoadjuvante Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a)				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	8,0	1	8,0
	oder			
	1 x alle 42 Tage	4,0	1	4,0
in Kombination mit				
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3,0	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0 oder 3,0	4,0 oder 12,0
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0	4,0
oder				
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3,0	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0 oder 3,0	4,0 oder 12,0
Epirubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1,0	4,0
Patientenpopulation b)				
eine andere als die in der Zulassungsstudie genannte Chemotherapie				
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulationen a) + b)				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ⁸	keine Angabe			

Adjuvante Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulationen a) + b)				
1. Behandlungsjahr				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	9,0	1	9,0
	oder			
	1 x alle 42 Tage	5,0	1	5,0
Folgejahre				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulationen a) + b)				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich			

⁸ Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der neoadjuvanten Phase ein sequenzielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, einen geeigneten Komparator dar. Taxane sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

Verbrauch:

Neoadjuvante Therapie:

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					
Patientenpopulation a)					
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					
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 140,8 mg	140,8 mg	1 x 150 mg	12,0	12,0 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 641,4 mg	641,4 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	4,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 50 mg
	oder AUC 1,5 = 192,4 mg	oder 192,4 mg	oder 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	oder 12,0	oder 12,0 x 150 mg + 12,0 x 50 mg
Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg	105,6 mg	2 x 50 mg + 1 x 10 mg	4,0	8,0 x 50 mg + 4,0 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1 056 mg	1056 mg	1 x 1000 mg + 1 x 200 mg	4	4,0 x 1000 mg + 4,0 x 200 mg
oder					
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 140,8 mg	140,8 mg	1 x 150 mg	12,0	12,0 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 641,4 mg	641,4 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	4,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 50 mg
	oder AUC 1,5 = 192,4 mg	oder 192,4 mg	oder 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	oder 12,0	oder 12,0 x 150 mg + 12,0 x 50 mg
Epirubicin	90 mg/m ² = 158,4 mg	158,4 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4,0	4,0 x 100 mg + 4,0 x 50 mg + 4,0 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1 056 mg	1056 mg	1 x 1000 mg + 1 x 200 mg	4	4,0 x 1000 mg + 4,0 x 200 mg
Patientenpopulation b)					
eine andere als die in der Zulassungsstudie genannte Chemotherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulationen a) + b)					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ⁸	keine Angabe				

Adjuvante Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulationen a) + b)					
1. Behandlungsjahr					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	9,0	18 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	5,0	20 x 100 mg
Folgejahre					
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulationen a) + b)					
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 035,99 €	1,77 €	170,10 €	2 864,12 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,63 €	1,77 €	1,11 €	31,75 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,03 €	1,77 €	3,40 €	77,86 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	62,76 €	1,77 €	2,85 €	58,14 €
Cyclophosphamid 1000 mg	1 PIJ	30,63 €	1,77 €	1,07 €	27,79 €
Doxorubicin 10 mg ⁹	1 IFK	40,28 €	1,77 €	2,29 €	36,22 €
Doxorubicin 50 mg ⁹	1 IFK	151,23 €	1,77 €	11,07 €	138,39 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,47 €	1,77 €	1,34 €	36,36 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,41 €	1,77 €	6,84 €	146,80 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,81 €	1,77 €	13,74 €	285,30 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,83 €	1,77 €	20,86 €	428,20 €
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend					
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-Taxe: 15. November 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 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.

⁹ Festbetrag

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 €	12,0	56,20 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	23,67 €	1,77 €	5,58 €	16,32 €	12,0	78,34 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	19,77 €	1,77 €	0,40 €	17,60 €	12,0	42,24 €
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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

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

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als

ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 12. Juni 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 16. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. Juni 2022 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 29. September 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2022 statt.

Mit Schreiben vom 8. November 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. November 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 6. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. November 2022 29. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

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, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie)

Vom 15. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 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 17. November 2022 (BAnz AT 11.01.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 7. Juli 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 15. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2022
BAnz AT 27.01.2023 B3

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Dezember 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁰

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven (Rezidivrate und ereignisfreies Überleben)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE 522:

- laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie
- Pembrolizumab + Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) **vs.** Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Placebo (adjuvant)
- 4. Datenschnitt vom 23.03.2021

¹⁰ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-63) und dem Addendum (A22-119), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Chemotherapie / beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
	784	n. e. [n. b.; n. b.] 80 (10,2)	390	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (14,1)	0,72 [0,51; 1,02]; 0,065 ^b

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Chemotherapie / beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Rezidive^c					
Rezidivrate	784	123 (15,7)	390	93 (23,8)	0,66 [0,52; 0,84]; < 0,001
Todesfall	784	15 (1,9)	390	6 (1,5)	–
Fernmetastasen	784	4 (0,5)	390	1 (0,3)	–
Fernrezidiv	784	60 (7,7)	390	51 (13,1)	–
lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert	784	1 (0,1)	390	0 (0)	–

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Chemotherapie / beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
lokale Progression, die eine Operation verhindert	784	3 (0,4)	390	4 (1,0)	–
Lokalrezidiv	784	28 (3,6)	390	17 (4,4)	–
positiver Resektionsrand bei der letzten Operation	784	6 (0,8)	390	10 (2,6)	–
zweiter primärer Tumor	784	6 (0,8)	390	4 (1,0)	–
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Ereignisfreies Überleben					
	784	n. e. [n. b.; n. b.]	390	n. e. [n. b.; n. b.]	0,63 [0,48; 0,82]; < 0,001 ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0)^d (ergänzend dargestellt)					
	784	494 (63,0)	390	217 (55,6)	1,13 [1,02; 1,26]; 0,016
Brusterhaltende Operation					
	784	354 (45,2)	390	178 (45,6)	0,99 [0,87; 1,13]; 0,889 ^e
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
	Keine verwertbaren Daten.				
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)					
	Keine verwertbaren Daten.				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	Keine verwertbaren Daten.				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30	
	Keine verwertbaren Daten.
EORTC QLQ-BR23	
	Keine verwertbaren Daten.

Nebenwirkungen

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

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Chemotherapie / beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE)					
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UE ^f)	783	25 (3,2)	389	0 (0)	25,37 [1,55; 415,62]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts (SOC, schwere UE ^f)	783	92 (11,7)	389	28 (7,2)	1,63 [1,09; 2,45]; 0,016
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort (SOC, schwere UE ^f)	783	90 (11,5)	389	24 (6,2)	1,86 [1,21; 2,87]; 0,004
Leber- und Gallenerkrank- ungen (SOC, schwere UE ^f)	783	24 (3,1)	389	2 (0,5)	5,96 [1,42; 25,10]; 0,005
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes (SOC, schwere UE ^f)	783	49 (6,3)	389	3 (0,8)	8,11 [2,55; 25,87]; < 0,001

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

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

^c Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt (jeweils nur mit den qualifizierenden Ereignissen, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen; Berechnung von Effektschätzern deshalb nicht sinnvoll).

^d Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Brust und Lymphknoten. Ergebnisse übernommen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

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

^f operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-BR23 = Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30 = Quality of life Questionnaire-

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Chemotherapie / beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Core 30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus					

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine 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 fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

ca. 2 440 – 2 520 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: 1. Juli 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 Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Neoadjuvante Therapie	
Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid	
Pembrolizumab	45 825,92 €
Paclitaxel	5 138,40 €
Carboplatin	1 268,20 € - 1 315,32 €
Doxorubicin	1 252,00 €
Cyclophosphamid	169,30 €
Gesamt	53 653,82 € - 53 700,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	176,77 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid	
Pembrolizumab	45 825,92 €
Paclitaxel	5 138,40 €
Carboplatin	1 268,20 € - 1 315,32 €
Epirubicin	1 873,84 €
Cyclophosphamid	169,30 €
Gesamt	54 275,66 € - 54 322,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	176,77 €
Adjuvante Therapie	
Pembrolizumab Monotherapie	
1. Behandlungsjahr	
Pembrolizumab	51 554,16 € - 57 282,40 €
Folgejahre	
Pembrolizumab	99 671,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Neoadjuvante Therapie	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ¹¹	keine Angabe
Adjuvante Therapie	
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich

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

¹¹ Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der neoadjuvanten Phase ein sequenzielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, einen geeigneten Komparator dar. Taxane sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	9,0 - 17,4	900 € - 1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1 - 3	4,0 - 12,0	400 € - 1 200 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	12,0	1 200 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Neoadjuvante Therapie	
Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen als der in der Zulassungsstudie genannten Chemotherapie	
Pembrolizumab	45 825,92 €
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar
Adjuvante Therapie	
Pembrolizumab Monotherapie	
1. Behandlungsjahr	
Pembrolizumab	51 554,16 € - 57 282,40 €
Folgejahre	
Pembrolizumab	99 671,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Neoadjuvante Therapie	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ¹²	keine Angabe
Adjuvante Therapie	
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	9,0 - 17,4	900 € - 1 740 €

¹² Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der neoadjuvanten Phase ein sequenzielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, einen geeigneten Komparator dar. Taxane sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar				

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab für die neoadjuvante und anschließend nach Operation für die adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2022 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2024 befristet.**

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

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. 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, hohes Rezidivrisiko,
neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie)

Vom 15. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 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 17. November 2022 (BANz AT 11.01.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 7. Juli 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Dezember 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven (Rezidivrate und ereignisfreies Überleben)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE 522:

- laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie
- Pembrolizumab + Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vs. Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Placebo (adjuvant)
- 4. Datenschnitt vom 23.03.2021

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie/ Pembrolizumab		Chemotherapie/ beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben	784	n. e. [n. b.; n. b.] 80 (10,2)	390	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (14,1)	0,72 [0,51; 1,02]; 0,065 ^b

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie/ Pembrolizumab		Chemotherapie/ beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Rezidive ^c					
Rezidivrate	784	123 (15,7)	390	93 (23,8)	0,66 [0,52; 0,84]; < 0,001
Todesfall	784	15 (1,9)	390	6 (1,5)	-
Femmetastasen	784	4 (0,5)	390	1 (0,3)	-
Femrezidiv	784	60 (7,7)	390	51 (13,1)	-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-63) und dem Addendum (A22-119), sofern nicht anders indiziert.



lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert	784	1 (0,1)	390	0 (0)	–
lokale Progression, die eine Operation verhindert	784	3 (0,4)	390	4 (1,0)	–
Lokalrezidiv	784	28 (3,6)	390	17 (4,4)	–
positiver Resektionsrand bei der letzten Operation	784	6 (0,8)	390	10 (2,6)	–
zweiter primärer Tumor	784	6 (0,8)	390	4 (1,0)	–
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Ereignisfreies Überleben					
	784	n. e. [n. b.; n. b.]	390	n. e. [n. b.; n. b.]	0,63 [0,48; 0,82]; < 0,001 ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0)^d (ergänzend dargestellt)					
	784	494 (63,0)	390	217 (55,6)	1,13 [1,02; 1,26]; 0,016
Brusterhaltende Operation					
	784	354 (45,2)	390	178 (45,6)	0,99 [0,87; 1,13]; 0,889 ^e
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
	Keine verwertbaren Daten.				
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)					
	Keine verwertbaren Daten.				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	Keine verwertbaren Daten.				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30					
	Keine verwertbaren Daten.				
EORTC QLQ-BR23					
	Keine verwertbaren Daten.				
Nebenwirkungen					
	Pembrolizumab + Chemotherapie/ Pembrolizumab		Chemotherapie/ beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	783	777 (99,2)	389	389 (100)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	783	341 (43,6)	389	234 (29,9)	1,53 [1,28; 1,82]; < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	783	645 (82,4)	389	306 (78,7)	1,05 [0,99; 1,11]; 0,128
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	783	234 (29,9)	389	60 (15,4)	1,94 [1,50; 2,50]; < 0,001



Spezifische unerwünschte Ereignisse

Immunvermittelte UE (ergänzend dargestellt)	783	341 (43,6)	389	341 (43,6)	–
Immunvermittelte SUE	783	83 (10,6)	389	83 (10,6)	8,25 [3,37; 20,17]; < 0,001
Immunvermittelte schwere UE ^f	783	117 (14,9)	389	117 (14,9)	7,27 [3,59; 14,72]; < 0,001

Weitere spezifische unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE)	783	154 (19,7)	389	58 (14,9)	1,32 [1,00; 1,74]; 0,047
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE)	783	23 (2,9)	389	4 (1,0)	2,86 [0,99; 8,20]; 0,041
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UE ^f)	783	25 (3,2)	389	0 (0)	25,37 [1,55; 415,62]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE ^f)	783	92 (11,7)	389	28 (7,2)	1,63 [1,09; 2,45]; 0,016
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE ^f)	783	90 (11,5)	389	24 (6,2)	1,86 [1,21; 2,87]; 0,004
Leber- und Gallenerkran- kungen (SOC, schwere UE ^f)	783	24 (3,1)	389	2 (0,5)	5,96 [1,42; 25,10]; 0,005
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE ^f)	783	49 (6,3)	389	3 (0,8)	8,11 [2,55; 25,87]; < 0,001

- a Berechnung des IQWiG von Effekt und KI (asymptotisch). p-Wert: Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés und Silva Mato, 1994).
- b HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (alle 3 Wochen vs. einmal wöchentlich).
- c Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt (jeweils nur mit den qualifizierenden Ereignissen, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen; Berechnung von Effektschätzern deshalb nicht sinnvoll).
- d Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Brust und Lymphknoten. Ergebnisse übernommen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
- e Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)
- f operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

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

- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.



Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine 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 fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

ca. 2 440 bis 2 520 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: 1. Juli 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 Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Neoadjuvante Therapie	
Pembrolizumab in Kombination mit	
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid	
Pembrolizumab	45 825,92 €
Paclitaxel	5 138,40 €
Carboplatin	1 268,20 € – 1 315,32 €
Doxorubicin	1 252,00 €
Cyclophosphamid	169,30 €
Gesamt	53 653,82 € – 53 700,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	176,77 €
Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid	
Pembrolizumab	45 825,92 €
Paclitaxel	5 138,40 €
Carboplatin	1 268,20 € – 1 315,32 €
Epirubicin	1 873,84 €
Cyclophosphamid	169,30 €
Gesamt	54 275,66 € – 54 322,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	176,77 €



Adjuvante Therapie

Pembrolizumab Monotherapie	
Erstes Behandlungsjahr	
Pembrolizumab	51 554,16 € – 57 282,40 €
Folgejahre	
Pembrolizumab	99 671,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Neoadjuvante Therapie	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²	keine Angabe
Adjuvante Therapie	
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	9,0 – 17,4	900 € – 1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1 – 3	4,0 – 12,0	400 € – 1 200 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	12,0	1 200 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Neoadjuvante Therapie	
Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen als der in der Zulassungsstudie genannten Chemotherapie	
Pembrolizumab	45 825,92 €
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar
Adjuvante Therapie	
Pembrolizumab Monotherapie	
1. Behandlungsjahr	
Pembrolizumab	51 554,16 € – 57 282,40 €
Folgejahre	
Pembrolizumab	99 671,38 €

² Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der neoadjuvanten Phase ein sequenzielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, einen geeigneten Komparator dar. Taxane sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.



Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Neoadjuvante Therapie	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³	keine Angabe
Adjuvante Therapie	
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	9,0 – 17,4	900 € – 1 740 €
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar				

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab für die neoadjuvante und anschließend nach Operation für die adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

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

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2022 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2024 befristet.

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

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

³ Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der neoadjuvanten Phase ein sequenzielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, einen geeigneten Komparator dar. Taxane sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Juni 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 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 TT.Monat JJJJ 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 (ggf.: 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)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.10.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.10.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-07-01-D-830)

Modul 1

(PDF 998,02 kB)

Modul 2

(PDF 708,73 kB)

Modul 3A

(PDF 1,86 MB)

Modul 4A

(PDF 7,41 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 6,11 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,97 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/847/>

04.10.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ)
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

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

Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Im Rahmen einer klinischen Studie wird in der neoadjuvanten Phase ein sequenzielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, als Komparator als geeignet erachtet.

Stand der Information: Juni 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.10.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,04 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.10.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.11.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2022 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 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 **25.10.2022** 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 - 2022-07-01-D-830*). 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 am 07.11.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 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 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. November 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	25.10.2022
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)	17.10.2022
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	24.10.2022
AstraZeneca GmbH	25.10.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	25.10.2022
Roche Pharma AG	25.10.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	25.10.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Gau	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Gerstner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Rettelbach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Strueß	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.						
Hr. Prof. Dr. Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Hr. Prof. Dr. Hartkopf	nein	ja	ja	ja	ja	nein
AstraZeneca GmbH						
Hr. Dr. Sommerfeld	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Schulz	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Berning	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Fr. Dr. Benzinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Fr. Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	25.10.2022
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>Brustkrebserkrankungen gehören trotz der verbesserten Frühdiagnostik und den Fortschritten in den Therapieoptionen zu den häufigsten Krebssterbefällen bei Frauen in Deutschland (1). 10-20 % der jährlichen Neudiagnosen machen das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) aus (1, 2). Bei unter 50-jährigen Frauen ist TNBC die häufigste diagnostizierte Brustkrebsentität, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 53 Jahre (1, 3).</p> <p>Im Vergleich zu anderen Brustkrebs-Subtypen ist die Prognose nach wie vor schlecht (2, 4). TNBC-Tumore sind im Allgemeinen größer, zeigen ein höheres Grading sowie häufiger bei Diagnosestellung bereits eine Beteiligung der Lymphknoten und haben ein hohes Rezidiv- und Metastasierungsrisiko (4).</p> <p>In frühen Stadien sowie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ist die Kuration das angestrebte Ziel der Therapie (5). Die Vermeidung eines Progresses oder Rezidives ist von besonderer Relevanz, da dies das Ende der kurativen Behandlung darstellt und für die Patient:in den Übergang in die palliative Therapie bedeutet. Dies hat auch der G-BA wiederholt in seinen Beschlüssen konstatiert, z. B. im Beschluss zu Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms: „In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel dar“ (6).</p> <p>Dieses Ziel wird in der KEYNOTE-522 Studie erreicht. Die kurative Therapieintention wird operationalisiert als Ereignisfreies Überleben. Die Ergebnisse der KEYNOTE-522 Studie zeigen einen deutlichen Vorteil zugunsten dieses neuen neoadjuvanten / adjuvanten Therapieregimes. Für Patientinnen mit Hochrisiko-TNBC im Frühstadium ist diese</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombinationstherapie eine sehr wirksame und gut verträgliche Krebstherapie.</p> <p>Aus Sicht von MSD liegt aufgrund der dargestellten Ergebnisse, insbesondere zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben, ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zweifelsfrei vor.</p>	
<p>Das IQWiG setzt die Aussagesicherheit der KEYNOTE-522 Studie herab, so dass maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableitbar sind.</p> <p>Die Stellungnahmen zu den spezifischen Punkten (siehe unten) zeigen deutlich, dass alle Bedenken hinsichtlich der Aussagesicherheit unbegründet sind. Daher können Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie.</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie KEYNOTE 522 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.</p> <p>Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse dennoch übergreifend herabgesetzt. Dies ergibt sich daraus, dass eine Platin-basierte Chemotherapie aufgrund der höheren hämatologischen Toxizität nicht für alle Patientinnen und Patienten eine geeignete Behandlung darstellt. Zudem sind Arzneimittel mit einem Platin-Wirkstoff, wie der in der Studie KEYNOTE 522 in Kombination mit Pembrolizumab angewandte Wirkstoff Carboplatin, weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms zugelassen. Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab wären auch weitere Chemotherapiekombinationen – darunter auch Platin-freie Chemotherapiekombinationen – möglich.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

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)
S. I.9 Z. 25 ff.	<p>Umsetzung der zVT- Überblick</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kritisiert sowohl das (1) Chemotherapieschema in der neoadjuvanten Behandlung als auch den (2) Einsatz von Carboplatin und die (3) Dosierung von Paclitaxel. Auf diese drei Punkte werden wir im Folgenden eingehen.</p> <p>Vorauszuschicken ist, dass die Therapieempfehlungen und die daraus folgende Behandlungsrealität einem steten Wandel unterliegen. Daher sind besonders die aktuellen Leitlinien zu berücksichtigen, in denen der gegenwärtige medizinisch-wissenschaftliche Stand reflektiert ist. Gerade in der Behandlung von frühen Krankheitsstadien mit dem Ziel der Kuration muss eine Behandlung gemäß dem aktuellen Therapiestandard erfolgen.</p> <p>Auch spielt bei älteren, patentfreien Wirkstoffen, der Zulassungsstatus bei der Anwendung eine untergeordnete Rolle und es erfolgt bei guter Evidenzlage ein regelhafter Einsatz außerhalb der formalen Zulassung.</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Von der European Medicines Agency (EMA) sowie in den Leitlinien wird der Einsatz von Carboplatin kontrovers diskutiert, da sich bei der Carboplatin-Gabe zwar eine erhöhte Rate an pathologischen Remissionen (pCR) zeige, allerdings ohne eine konsistente Verbesserung des Gesamtüberlebens und zudem auf Kosten einer schlechteren hämatologischen Toxizität.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass der Einsatz von Carboplatin aus klinischer Sicht für die Patientinnen und Patientinnen einen deutlichen Mehrwert habe und den Therapiestandard, insbesondere in der kurativen Situation der jüngeren Hochrisikogruppe, darstelle.</p> <p>Der Wirkstoff Paclitaxel ist lediglich für die adjuvante Therapiesituation zugelassen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten bei der Dosierung und der Frequenz der Gabe von Paclitaxel: Die in der Studie eingesetzten Dosierung von 80 mg/m² KOF bei wöchentlicher Gabe weicht von der in der Fachinformation</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>abgebildeten Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 3 Wochen ab.</p> <p>Hinsichtlich der Gabe von Paclitaxel in der neoadjuvanten Therapiesituation wird in den Leitlinien wird empfohlen, dass – sofern eine postoperative, adjuvante Therapie indiziert ist – diese bevorzugt neoadjuvant eingesetzt werden sollte. Bezüglich der eingesetzten Dosierung gibt es in den Leitlinien keine einheitlichen Empfehlungen.</p> <p>Die klinischen Experten haben diesbezüglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegt, dass die wöchentliche Gabe bei geringerer Dosierung den aktuellen Behandlungsstandard darstellt, da die Effektivität etwas höher sei als bei einer Gabe auf dreiwöchentlicher Basis.</p> <p>Insgesamt verweisen die klinischen Stellungnehmer darauf, dass die in der Studie angewendete Chemotherapiekombination einen Therapiestandard im Anwendungsgebiet darstellt.</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, Carboplatin und Paclitaxel als</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>hinreichend geeignete Komparatoren 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 die in dieser Studie als Komparatoren eingesetzten Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden sind, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren 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>
S. I.9 Z. 29 ff.	<p>Umsetzung der zVT – (1) Therapie nach Maßgabe des Arztes in der neoadjuvanten Behandlung ist umgesetzt</p> <p>Anmerkung: <i>„Der pU benennt ein für alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation einheitliches Chemotherapieschema ohne zu begründen, inwiefern dieses Chemotherapieschema für alle</i></p>	<p><u>Limitation der Studie KEYNOTE 522</u></p> <p>Die vorliegende Zulassung basiert auf der neoadjuvanten Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Chemotherapie wird hierbei nicht näher präzisiert und das zugelassene Anwendungsgebiet schränkt auch nicht auf die in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzten</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>Patientinnen und Patienten der Zielpopulation gleichermaßen geeignet ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.“</i></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Wie der G-BA in seiner finalen Niederschrift zum Beratungsantrag 2018 bestätigte (G-BA-Beratungsanforderung 2018-B-062), bilden Anthrazykline und Taxan die Basis der Chemotherapie (7).</p> <p>Die Therapieempfehlung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Mamma spiegelt dieses vom G-BA bestätigte und in der KEYNOTE-522 verwendete Regime ebenfalls wider (8). Die S3-Leitlinie besagt, dass die neoadjuvante systemische Therapie bei u. a. lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom die Standardtherapie darstellt. Eine neoadjuvante Chemotherapie soll ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten und über einen Zeitraum von 18-24 Wochen gegeben werden (9).</p> <p>Das Chemotherapieschema aus Paclitaxel plus Carboplatin (Zyklus 1-4, 12 Wochen) gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid (Zyklus 5-8, 12 Wochen) entspricht demnach der</p>	<p>Chemotherapeutika Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid ein.¹³</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die pivotale Studie KEYNOTE 522 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und einer Monotherapie mit Pembrolizumab (adjuvant) untersucht wird. Weitere Chemotherapie-Kombinationspartner werden in der Studie nicht untersucht.</p> <p>Hinsichtlich der Möglichkeit der Kombination mit einer anderen Chemotherapie, als die in der Studie KEYNOTE 522 angewendete, führt die EMA im EPAR aus, dass es sich bei einem Anthrazyklin-basierten Regime gefolgt von einem Taxan-basierten Regime um die bevorzugte Therapie im Anwendungsgebiet handelt und der Einsatz von Carboplatin eine Behandlungsoption zur Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms sei. Mögliche weitere Chemotherapie-Kombinationspartner konkret für die Behandlung mit Pembrolizumab werden im EPAR jedoch nicht benannt.</p>

¹³ Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - EMEA/H/C/003820/II/0110; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Stellungnehmer: 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>Vorgabe in der S3-Leitlinie einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie über 18-24 Wochen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das in der Studie KEYNOTE-522 verwendete Therapieregime im Kontrollarm reflektiert den aktuellen deutschen Versorgungskontext in dieser Therapiesituation und ist daher eine adäquate Umsetzung der zVT.</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Stellungnehmern ebenfalls dargelegt, dass es sich bei der in der Studie verwendeten Chemotherapie-Kombination um einen Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet handelt. Hinsichtlich weiterer möglicher Chemotherapie-Kombinationspartner wurden keine weiteren Wirkstoffe benannt.</p> <p>Somit wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung allein für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) Daten vorgelegt. Die Formulierung des Anwendungsgebiets schließt jedoch nicht aus, dass Pembrolizumab in Kombination weiteren Chemotherapieoptionen angewendet werden kann. Neben dem vom pharmazeutischen Unternehmer in der Studie angewendeten Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapieregime werden in den Leitlinien weitere Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Chemotherapieregimes empfohlen.</p> <p>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</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>Extrapolation auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner vorgenommen werden könnte.</p> <p>Als Chemotherapie können auch Variationen im Behandlungsregime in Bezug auf die Chemotherapie in Betracht kommen. Hinsichtlich der Wirkung in Kombination mit Pembrolizumab bzw. mit Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde bislang nur eine bestimmte Auswahl an Chemotherapie-Kombinationspartner in Phase 3-Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht (Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid).</p> <p>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.</p> <p>Dies führt in der vorliegenden Bewertung des G-BA im Ergebnis zu entsprechend unterschiedlichen Aussagen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zum einen für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und</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)
		Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant), und zum anderen für Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).
S. I.10 Z. 13 ff.	<p>Umsetzung der zVT – (2) Einsatz von Carboplatin ist leitlinienkonform und entspricht der Behandlungsrealität</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Carboplatin ist weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation des Mammakarzinoms zugelassen. Der pU argumentiert mit Verweis auf verschiedene randomisierte Studien und Leitlinien zur neoadjuvanten Behandlung des TNBC, dass die Verbesserung der pathologischen Komplettremissions-(pCR)-Raten, die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens die Hinzunahme von Carboplatin zur Standard-Chemotherapie bei TNBC-Patientinnen und Patienten rechtfertige, insbesondere bei TNBC-Patienten, die ein Hochrisikokollektiv darstellen.</i></p> <p><i>Ein carboplatinhaltiges Chemotherapieschema in der neoadjuvanten Behandlung des TNBC wird nur in der AGO-Leitlinie empfohlen – mit abweichender Carboplatin-Dosierung zur in der Studie KEYNOTE 522</i></p>	Siehe Anmerkungen zu „Umsetzung der zVT– Überblick“.

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>eingesetzten Dosierung. In anderen Leitlinien ist das eingesetzte Chemotherapieschema für die vorliegende Indikation nicht aufgeführt oder es wird aufgeführt, der Einsatz von Carboplatin allerdings kritisch eingeschätzt. Der Einsatz von Carboplatin wird von der European Medicines Agency (EMA) sowie in den Leitlinien kontrovers diskutiert, da sich bei der Carboplatin-Gabe zwar eine erhöhte pCR-Rate zeige, allerdings ohne konsistente Verbesserung des ereignisfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens und zudem auf Kosten einer schlechteren hämatologischen Toxizität.“</i></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Bei Carboplatin handelt es sich um einen generischen Wirkstoff und somit sind Zulassungserweiterungen nicht zu erwarten. Aufgrund der guten Wirksamkeit von Carboplatin hat es auch ohne entsprechende Zulassung Einzug in die Leitlinien gefunden (8- 10).</p> <p>Die Leitlinien der AGO wurden im März 2022 überarbeitet und sind somit die aktuellsten deutschen Leitlinien zur Behandlung des Mammakarzinoms (8). Dementsprechend haben die Empfehlungen der AGO in Deutschland einen sehr hohen Stellenwert und sind für die behandelnden Ärzt:innen und somit ebenso für die Patient:innen von äußerster Relevanz.</p> <p>Neben den Therapieempfehlungen der AGO wird Carboplatin als Bestandteil einer neoadjuvanten Therapie auch in den NCCN-</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>Guidelines als Option aufgeführt (8, 10). In der S3-Leitlinie wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass „<i>Platinsalze beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) unabhängig vom BRCA-Status die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate) erhöhen</i>“. Weiterhin wird in der S3-Leitlinie die Bedeutung ebendieser Komplettremission hervorgehoben, welche in einer deutlichen Korrelation mit dem Langzeitüberleben steht: „<i>Die histopathologische Komplettremission (pCR), definiert als kein invasiver Tumorzellnachweis in der Brust und der Axilla nach Durchführung der NACT, hat in Studien eine deutliche Korrelation mit dem Langzeitüberleben gezeigt...</i>“ (9).</p> <p>Der Stellenwert von Carboplatin in der Neoadjuvanz wird beim TNBC von einer Vielzahl an Studien untermauert (11-18).</p> <p>Die Dosierung von Carboplatin wurde ebenfalls in diversen Studien untersucht. Nach einer Interimsanalyse in der GeparSixto Studie wurde im Hinblick auf bessere Verträglichkeit die Dosierung von Carboplatin von AUC 2 q1w auf AUC 1,5 q1w angepasst, eine Dosisreduktion auf AUC 1,1 q1w als Deeskalationsstufe bei Unverträglichkeiten wurde empfohlen (19). Die Ergebnisse der CALGB40603 Studie zeigten bei einer Gabe von Carboplatin mit AUC 6 q3w eine höhere Rate an Thrombocytopenien und Neutropenien als in den Vergleichsgruppen (20). Um den Erfahrungen dieser Studien zu folgen und unnötigen Toxizitäten vorzubeugen, wurde die</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>Dosisanpassung aus der GeparSixto Studie in der KEYNOTE-522 adaptiert und Carboplatin mit AUC 1,5 q1w oder, mit Wissen der Ereignisse in der CALGB40603 Studie, AUC 5 q3w gegeben (19, 20). Demnach sind die in der KEYNOTE-522 verwendeten Dosierungen von Carboplatin ein geeignetes Dosierungsschema und spiegeln den bestmöglich evaluierten Stand des medizinischen Wissens wider.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kritik des IQWiG an dem Sachverhalt unbegründet ist und sowohl die Studienlage als auch die Versorgungsrealität den Einsatz von Carboplatin in dieser Patientenpopulation als Behandlungsstandard rechtfertigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Einsatz von Carboplatin in der neoadjuvanten Behandlung des TNBC in den in der KEYNOTE-522 verwendeten Dosierungen stellt die medizinisch sachgerechte Umsetzung der zVT gemäß Leitlinien, Studienlage und Versorgungskontext dar.</p>	
S. I.11 Z. 1 ff.	<p>Umsetzung der zVT – (3) Einsatz von Paclitaxel ist leitlinienkonform und entspricht der Behandlungsrealität</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Für die adjuvante Kombinationstherapie ist Paclitaxel laut Fachinformation in einer Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 3 Wochen zugelassen. In der Studie KEYNOTE 522 wird Paclitaxel (neoadjuvant) wöchentlich in einer</i></p>	Siehe Anmerkungen zu „Umsetzung der zVT– Überblick“.

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>Dosierung von 80 mg/m² KOF in Kombination mit Carboplatin eingesetzt.</i></p> <p><i>Der pU verweist auf den klinischen Alltag sowie die nationalen und internationalen Leitlinien, wonach die in der KEYNOTE 522 verwendete dosisdichte, wöchentliche Gabe mit 80 mg/m² KOF gegenüber der 3-wöchentlichen Dosierung bevorzugt werde. Nach Angaben des pU kann mit der wöchentlichen Paclitaxel-Gabe von 80 mg/m² KOF ein verlängertes Gesamtüberleben bei gleichzeitig geringerer Toxizität erreicht werden.</i></p> <p><i>Die Aussagen des pU lassen sich in den von ihm zitierten Studien nicht wiederfinden. In diesen wird zwar Paclitaxel in einer wöchentlichen Dosierung von 80 mg/m² KOF eingesetzt, allerdings ohne einen Vergleich zu einer Dosierung von 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen durchzuführen. In den vom pU zitierten Leitlinien (NCCN, AGO) gibt es keine einheitliche Empfehlung, dass eine wöchentliche Gabe mit 80 mg/m² KOF zu bevorzugen ist bzw. einen Vorteil in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben hat.</i></p> <p><i>Es ist unklar, inwieweit sich die wöchentliche Paclitaxel-Gabe in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF (im Vergleich zur 3-wöchentlichen Gabe von 175 mg/m² KOF) auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt.“</i></p> <p><u>Begründung:</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neben Carboplatin gehört auch Paclitaxel zu den älteren und weiterhin gut wirksamen Arzneimitteln, die generisch angeboten werden und für die keine Zulassungserweiterungen zu erwarten sind. Dennoch werden auch mit diesen Wirkstoffen weitere Therapieansätze geprüft, welche bei positiven Ergebnissen auch ohne Zulassungserweiterung Einzug in die Leitlinien finden (8-10).</p> <p>Während die S3-Leitlinie die Frage der Dosierung von Taxanen offen lässt, schließen alle gängigen Therapieempfehlungen, insbesondere die aktuelle AGO-Leitlinie Paclitaxel mit 175 mg/m² KOF q3w aus und empfehlen Paclitaxel in der wöchentlichen Gabe mit 80 mg/m² KOF (8-10). Es werden so 137 % der Wirkstoffmenge im Vergleich zum dreiwöchentlichen Schema erreicht.</p> <p>In einem direkten Vergleich adjuvanter Therapien mit Paclitaxel q3w vs. wöchentlich zeigte sich ein deutlicher Vorteil im krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben zugunsten der wöchentlichen Verabreichung von Paclitaxel (21).</p> <p>Insoweit ist die wöchentliche Gabe von Paclitaxel das Therapieschema mit der besten Evidenz und Standard gemäß der aktuellen Leitlinienempfehlungen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die wöchentliche Gabe von Paclitaxel ist evidenzbasierter Standard gemäß Leitlinien sowie Studienlage und ist daher eine adäquate</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)
	Umsetzung der zVT. Der Zusatznutzen kann ohne Einschränkung auf Basis dieser zVT abgeleitet werden.	
S. I.32 Z. 21 ff	<p>Inhaltliche Vollständigkeit des Dossiers</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>„Die fehlende Darstellung der Ergebnisse des 5. Datenschnitts ist nicht sachgerecht. Die vom pU hierfür in Modul 4 A angeführte Begründung einer nicht erreichten Signifikanzschwelle für den Endpunkt Gesamtüberleben im 5. Datenschnitt ist nicht stichhaltig. Auch der im Hinweisdokument zum Studienbericht genannte Punkt, die Studie verblindet weiterzuführen, ist nicht verständlich, da es bereits veröffentlichte Auswertungen für alle Endpunkte, also auch zum Gesamtüberleben, für den vorherigen 4. Datenschnitt gibt. Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für alle der für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen [31]. Solche Auswertungen liegen gemäß den Angaben in dem separaten Hinweisdokument zum Studienbericht zum 5. Datenschnitt auch bereits vor.</i></p>	<p><u>Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen insgesamt 5 präspezifizierte Datenschnitte vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier Ergebnisse zum 4. Datenschnitt vom 23.03.2021 vorgelegt. Aus einem separaten Dokument, das der pharmazeutische Unternehmer als Hinweis für den Studienbericht des 4. Datenschnitts übermittelt hat, geht hervor, dass die Nullhypothese für das ereignisfreie Überleben (EFS) bereits mit dem 4. Datenschnitt abgelehnt werden konnte und daher zum 5. Datenschnitt – anders als ursprünglich geplant – das primäre Ziel die Auswertung des Gesamtüberlebens war.</p> <p>Zum 5. Datenschnitt vom 23.03.2022 hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier jedoch keine Auswertungen vorgelegt. Als Begründung führt er an, dass die Signifikanzschwelle für das Gesamtüberleben nicht unterschritten wurde. Laut des separaten Hinweisdokuments zum Studienbericht hat ein externes Data</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>Insgesamt begründet der pU nicht ausreichend, weshalb die Daten für den 5. Datenschnitt nicht vorgelegt werden. Das Dossier des pU ist somit inhaltlich unvollständig.“</i></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>In klinischen Studien erfolgt eine strenge Kontrolle des Fehlers 1. Art um die Gesamtfehlerwahrscheinlichkeit der konfirmatorischen Testung unter dem festgelegten Schwellenwert (hier wie üblich 5%) zu sichern. Hierunter fällt die Aufteilung der Irrtumswahrscheinlichkeit auf mehrere End- und Zeitpunkte im Sinne der Korrektur für multiples Testen. Dies ist ein notwendiges Vorgehen, um die Gesamtfehlerwahrscheinlichkeit für klinische Studien unter dem vorab festgelegten Alpha zu halten.</p> <p>Eine zusätzliche formale Testung gefährdet die Integrität der klinischen Studie und ist daher nicht möglich. Eine nur für ein unabhängiges Komitee (Data Monitoring Committee = DMC) erfolgte Auswertung ist daher nicht als verfügbare Analyse zu werten. Dies entspricht dem Standardvorgehen in klinischen Studien und ist dementsprechend nicht als Fehlen von Daten zu bemängeln.</p> <p>Zudem stellt auch das IQWiG fest: „...in der vorliegenden Datenkonstellation wird nicht vermutet, dass sich im 5. Datenschnitt relevant unterschiedliche Ergebnisse ergeben“. Daher ist es für MSD nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG im Widerspruch hierzu</p>	<p>Monitoring Committee (eDMC) die Ergebnisse des 5. Datenschnitts zur Wirksamkeit und Sicherheit am 23.05.2022 begutachtet. Das eDMC habe empfohlen, die Studie verblindet weiterzuführen bis die Nullhypothese für das Gesamtüberleben abgelehnt werden könne.</p> <p>Vom IQWiG wurde der Verzicht auf die Darstellung der Ergebnisse des 5. Datenschnitts als nicht sachgerecht beurteilt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer hierfür angeführte Begründung einer nicht erreichten Signifikanzschwelle für den Endpunkt Gesamtüberleben im 5. Datenschnitt sei nicht stichhaltig. Auch der im Hinweisdokument der zum Studienbericht genannte Punkt, die Studie verblindet weiterzuführen, sei nicht verständlich, da es bereits veröffentlichte Auswertungen für alle Endpunkte, also auch zum Gesamtüberleben, für den vorherigen 4. Datenschnitt gibt.</p> <p>Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für alle der für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen. Laut IQWiG liegen solche Auswertungen zum 5. Datenschnitt gemäß den Angaben in dem separaten Hinweisdokument bereits vor. Daraus resultierend hat das IQWiG das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als inhaltlich unvollständig bewertet, jedoch dennoch zur Nutzenbewertung die Ergebnisse des 4. Datenschnittes</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>Konsequenzen zieht: <i>„Das Fehlen der Ergebnisse für den 5. Datenschnitt wird bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.“</i></p> <p>Richtig ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für UE sind keine Änderungen zu erwarten, da die letzten Patient:innen die letzte Studienmedikation im Februar 2020 erhalten haben und daher bereits zur 4. Interimsanalyse keine Patient:in mehr unter Beobachtung für UE war. • Für die PROs aus ebendiesen Gründen auch kaum weitere Erhebungen wahrscheinlich sind (siehe auch Beobachtungszeitraum der PRO unten). • Die finalen Erhebungen zur pCR und zur BCS erfolgten bereits zum 3. Datenschnitt und es können dementsprechend keine weiteren Erkenntnisse im 5. Datenschnitt gewonnen werden. • Für EFS wurde bereits die Signifikanz erreicht. Auch das IQWiG attestiert hierfür einen beträchtlichen Zusatznutzen und es ist auch gemäß der Einschätzung des IQWiG keine Änderung der Aussage zu diesem Endpunkt zu erwarten. 	<p>herangezogen, da in der vorliegenden Datensituation nicht angenommen wird, dass sich im 5. Datenschnitt relevant unterschiedliche Ergebnisse ergeben.</p> <p>Vom G-BA wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers kritisch gesehen. Da jedoch laut IQWiG für den 5. Datenschnitt gegenüber dem 4. Datenschnitt insgesamt keine relevant unterschiedlichen Ergebnisse erwartet werden und in Bezug auf das Gesamtüberleben davon ausgegangen werden kann, dass die Signifikanzschwelle nicht unterschritten worden ist, werden dennoch die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 23.03.2021 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</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)
	<ul style="list-style-type: none"> Für OS liegt bereits ein numerisch positiver Effekt zum 4. Datenschnitt vor, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht hat. <p>Der 4. Datenschnitt ist sowohl die letztverfügbare und aus Sicht von MSD wegen der genannten Gründe auch eine valide Evidenz. Die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis des 4. Datenschnitts ist ohne Einschränkung möglich.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ergebnisse des 4. Datenschnittes sind eine geeignete Grundlage für die Nutzenbewertung. Das Dossier ist inhaltlich vollständig.</p>	
S. I.16 Z. 23 ff.	<p>ECOG-PS von 0 und 1 sowie Anteil der männlichen Patienten</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„In die Studie KEYNOTE 522 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie lediglich ein männlicher Patient eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 sowie auf „männliche Patienten übertragen werden können.“</i></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>In einer Erhebung der MMF GmbH zur Therapie des Brustkrebses in Deutschland 2021 zeigt die Auswertung von 139 Patientinnen mit</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>frühem TNBC, die mit einer neoadjuvanten Therapie behandelt werden, dass deren medianer Karnofsky Index bei Diagnosestellung 100 beträgt (22). Dies entspricht einem ECOG von 0 (https://www.gbg.de/de/rechner/karnofsky.php). Aufgrund des i. d. R. jungen Patientenkollektives und einer asymptomatischen Erkrankung ist nicht davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil von Patient:innen mit kurativer Therapieintention einen ECOG-PS >1 aufweist (2, 4).</p> <p>Der Anteil männlicher Patienten bei Brustkrebs ist mit etwa 1% sehr niedrig, auf dieser Basis ist es praktisch unmöglich Evidenz nach Geschlechtern getrennt zu generieren (1). Die Leitlinien sehen für Männer ein analoges Vorgehen zu den Frauen vor (9).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In die Studie KEYNOTE-522 wurden Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie ein männlicher Patient eingeschlossen. Dies bildet das Patientenkollektiv adäquat ab und entspricht dem deutschen Versorgungskontext.</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>Stellungnahme. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt, der jedoch die Irrelevanzschwelle nicht überschreitet. Es liegen daher keine bewertungsrelevanten Effekte vor.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der pU legt mit der Stellungnahme Analysen über beide Behandlungsphasen hinweg vor. Es bestehen keine bewertungsrelevanten Behandlungseffekte.</p>	<p>selektierte Teilpopulation dar, sodass nicht mehr von einem randomisierten Vergleich ausgegangen werden kann. Eine alleinige Betrachtung der neoadjuvanten Behandlungsphase wird für die Ableitung des Zusatznutzens nicht als sinnvoll erachtet, da keine Aussage über den gesamten zugelassenen Behandlungszeitraum möglich ist.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) über den Studienverlauf über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 vorgelegt.</p> <p>Die vorgelegten Analysen umfassen den Vergleich von Beginn der neoadjuvanten Behandlungsphase bis Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase. Daher können aus den vorgelegten Daten lediglich Aussagen über ca. 1 Jahr Behandlungsdauer und nicht über den gesamten Studienverlauf bis 2 Jahre nach Randomisierung getroffen werden.</p> <p>Die vorgelegten Daten sind aus Sicht des IQWiG nicht interpretierbar. Grund hierfür sind die insgesamt stark sinkenden Rücklaufquoten der Fragebogen im Beobachtungsverlauf (zu Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase lediglich ca. 57 % im Interventionsarm bzw. 64 % im Kontrollarm). Insbesondere das Absinken der Rücklaufquoten zwischen der letzten Visite unter neoadjuvanter Behandlung (ca. 79 % im Interventionsarm bzw. 81 %</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>im Kontrollarm) und der ersten Visite unter adjuvanter Behandlung (ca. 64 % im Interventionsarm bzw. 74 % im Kontrollarm) ist von besonderer Relevanz.</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier – wie oben für den Endpunkt Symptomatik dargelegt – jeweils separate Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) für die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase vor und stellte die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline der jeweiligen Behandlungsphase sowie die Mittelwertsdifferenzen zwischen den Studienarmen dar. Zusätzlich wurden für jede Skala die Werte für bestimmte Zeitpunkte im Studienverlauf deskriptiv berichtet. Auswertungen über den gesamten Studienverlauf hatte der pharmazeutische Unternehmer nicht vorgelegt. Eine getrennte Auswertung der neoadjuvanten und der adjuvanten Behandlungsphase ist jedoch – wie oben beschrieben – nicht sachgerecht.</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>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) über den Studienverlauf über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 vorgelegt.</p> <p>Die vorgelegten Analysen umfassen – wie oben für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand dargelegt – den Vergleich von Beginn der neoadjuvanten Behandlungsphase bis Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase. Daher können aus den vorgelegten Daten lediglich Aussagen über ca. 1 Jahr Behandlungsdauer und nicht über den gesamten Studienverlauf bis 2 Jahre nach Randomisierung getroffen werden.</p> <p>Die hier vorgelegten Daten sind aus Sicht des IQWiG aus denselben Gründen wie oben für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand dargelegt nicht interpretierbar.</p> <p>Für den Endpunkt Lebensqualität liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor.</p>
S. I.34 Z. 1 ff	<p>Beobachtungszeitraum PRO</p> <p>Anmerkung: <i>„Die Nachbeobachtung der Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte gemäß Studienunterlagen über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren. Dieser</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zeitraum galt bis Amendment 02 des Protokolls nach der letzten Studienmedikation und wurde ab Amendment 03 des Protokolls in den Zeitraum ab Randomisierung geändert. Es ist unklar welchen Einfluss dies auf den Erhebungszeitraum der patientenberichteten Endpunkte hat.“</i></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Die vom IQWiG angeführte Protokolländerung diente der Klärung der von Beginn an geplanten und auch durchgeführten Erhebung der PRO mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren ab Baseline. Eine Nachbeobachtung der PRO über einen längeren Zeitraum als 2 Jahre nach Randomisierung war zu keiner Zeit geplant.</p> <p>Die Darstellung im Studienprotokoll ist missverständlich und führte auch zu der inkorrekten Beschreibung der Erhebungszeitpunkte während der Nachbeobachtung im Dossier.</p> <p>Richtig ist, dass eine jährliche Nachbeobachtung über 2 Jahre ab Randomisierung durchgeführt wurde und die Nachbeobachtung endete, wenn bei der Patientin bzw. dem Patienten ein EFS-Ereignis aufgetreten ist. Dies bedeutet, dass die Erhebungen während der Nachbeobachtung nur bei Patient:innen ohne vorheriges EFS-Event erfolgten. Daraus erklären sich zum einen die niedrigeren Rücklaufquoten in der Nachbeobachtung und zum anderen stellt es</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>auch eine Selektion der Patient:innen dar. Demzufolge ist die Belastbarkeit dieses Analysezeitpunktes eingeschränkt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Nachbeobachtung der Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte gemäß Studienunterlagen über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren nach Randomisierung oder bis zum Auftreten eines EFS-Ereignisses, je nachdem was früher eintrat.</p>	
S. I.58 Z. 15ff	<p>Gewichtung der positiven und negativen Effekte der Keynote-522 führt in der Gesamtschau zu einem beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„In der Gesamtschau führt dies dazu, dass für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten nicht belegt ist.“</i></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Vorrangiges Therapieziel in der frühen Therapiesituation ist der Erhalt der Kuration, d. h. die Vermeidung von Tumorprogressen oder</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder des triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</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>Rezidiven, die den Übergang in die palliative Therapiesituation bedeuten würden. Gerade bei einer Krebsentität, bei der der Anteil junger Patient:innen mit einer an sich hohen Lebenserwartung groß ist, erfolgt daher die Abwägung eventueller unerwünschter Ereignisse mit Blick auf die Effektivität einer Therapie (3).</p> <p>Der mit belastenden Nebenwirkungen behaftete Therapiezeitraum entspricht etwa einem Jahr, demgegenüber steht die Chance auf eine Heilung und die damit verbundene Vermeidung der Folgetherapien in der - dann palliativen – Behandlung verbunden mit einer stark verkürzten Lebenserwartung.</p> <p>In dieser Abwägung ist von hoher Relevanz, dass die allermeisten Nebenwirkungen transient und gut behandelbar sind. Gerade bei einem schon lange eingesetzten Wirkstoff wie Pembrolizumab ist das Nebenwirkungsprofil wohlbekannt und die Risiken von erfahrenen Kliniker:innen gut zu beherrschen. Es lohnt ein Blick auf die wenigen Nebenwirkungen, die zu irreversiblen und schlecht behandelbaren Folgeerkrankungen führen können. Neuropathien sind durch die Chemotherapie bedingt und treten auch durch die Kombination mit Pembrolizumab nicht in erhöhtem Maße auf. Durch eine immunvermittelte Hypophysitis oder Nebenniereninsuffizienz besteht nur in seltenen Fällen ein lebenslanger Behandlungs- bzw. Substitutionsbedarf. In der Regel sind auch diese nur vorübergehend und gut behandelbar.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Betrachtung der Rezidive, operationalisiert über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Für die Kategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und im Detail auch bei den spezifischen UE.</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 der Fachinformation wird explizit auf diese Ereignisse eingegangen. Im gesamten zugrundeliegenden Studienpool, der verschiedenste Indikationen umfasst, kam es bei etwa 7400 behandelten Patient:innen zu 8 Fällen von Folgeschäden wegen Hypophysitis und in 11 Fällen zu Folgeschäden aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz. Dies entspricht zusammen genommen einem Anteil von lediglich 0,26 % an Patient:innen, bei denen es in Folge einer Therapie mit Pembrolizumab zu einer irreversiblen und schlecht behandelbaren Folgeerkrankung kam. (23)</p> <p>Zudem werden die unerwünschten Ereignisse mehrfach gewertet. In die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse gehen alle Ereignisse ein. Selbstverständlich fällt darunter auch jedes Ereignis, das auf SOC/PT Ebene gezählt wird und auch die immunvermittelten UE. Bei der Ableitung des Zusatznutzens muss dies aus Sicht von MSD berücksichtigt werden. Alternativ müsste eine Korrektur für multiples Testen erfolgen.</p> <p>Die wichtige Bedeutung des Erhalts der Kuration als vorrangiges Therapieziel, hat auch der G-BA wiederholt in seinen Beschlüssen konstatiert, z. B. im Beschluss zu Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms: „In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil für den Endpunkte Rezidive gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant) in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation b)</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>essentielles Therapieziel dar. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und führt nicht zur Abwertung des Zusatznutzens.“ (6)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Abwägung zwischen therapeutischem Nutzen und Nebenwirkungen überwiegt der Nutzen bei weitem. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist aufgrund der Nebenwirkungen nicht einzuschränken. Es besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT.</p>	<p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
2. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750-67.
3. Kolečková M, Kolář Z, Ehrmann J, Kořínková G, Trojanec R. Age-associated prognostic and predictive biomarkers in patients with breast cancer. *Oncol Lett.* 2017;13(6):4201-7.
4. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau - Leitlinie. Stand: Januar. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> (zuletzt aufgerufen: 13.10.2022).
6. G-BA, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf, Melanom, adjuvante Therapie). 2021. (zuletzt aufgerufen: 19.10.2022).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-062: Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms. Stand: 14. September. 2018.
8. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie. 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/agoonline/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf. (zuletzt aufgerufen: 10.10.2022).
9. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf; (zuletzt aufgerufen: 10.10.2022)2021.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer. Version 2.2022. 2021. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. (zuletzt aufgerufen: 10.10.2022).
11. Saleh RR, Nadler MB, Desnoyers A, Meti N, Fazelzad R, Amir E. Platinum-based chemotherapy in early-stage triple negative breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021;100:102283.
12. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O'Shaughnessy J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2022;33(4):384-94.
13. Li J, Chen L, Tan W, Qi F, Zhang Y, Wang Z, et al. Platinum is essential in neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer: a network meta-analysis. *Cancer Biol Med.* 2022;19(5):742-54.

14. Feng W, He Y, Xu J, Zhang H, Si Y, Xu J, et al. A meta-analysis of the effect and safety of platinum-based neoadjuvant chemotherapy in treatment of resectable triple-negative breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2022;33(1):e52-e60.
15. Iwase M, Ando M, Aogi K, Aruga T, Inoue K, Shimomura A, et al. Long-term survival analysis of addition of carboplatin to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180(3):687-94.
16. Bian L, Yu P, Wen J, Li N, Huang W, Xie X, et al. Survival benefit of platinum-based regimen in early stage triple negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):157.
17. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol*. 2018;29(12):2341-7.
18. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509.
19. 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(7):747-56.
20. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(1):13-21.
21. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. 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):2353-60.
22. MMF GmbH. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2021 - Hauptauswertung. 2022.
23. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022 A.

Anhang: Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten

Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 522 ^a	Neoadjuvant Baseline		Adjuvant Week 24		Change from Neoadjuvant Baseline to Adjuvant Week 24		Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo		
	N ^d	Mean (SD)	N ^d	Mean (SD)	N ^e	Mean [95 %-CI] ^f	Mean Difference at Adjuvant Week 24		Standardized Mean Difference at Adjuvant Week 24 [95 %-CI] ^g
							[95 %-CI] ^f	p-Value	
EORTC QLQ-C30 Symptom Scales									
Fatigue									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	19.04 (19.96)	444	25.95 (22.00)	770	7.93 [5.97, 9.89]	0.58	0.708	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	19.22 (19.52)	249	26.73 (22.40)	385	7.35 [4.80, 9.89]	[-2.48; 3.64]		-
Nausea And Vomiting									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	2.78 (9.83)	444	4.13 (10.65)	770	1.40 [0.35, 2.45]	1.14	0.145	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	3.10 (10.15)	249	2.95 (8.74)	385	0.26 [-1.07, 1.59]	[-0.39; 2.68]		-
Pain									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	16.10 (20.09)	444	18.73 (20.32)	770	3.93 [1.93, 5.93]	-0.27	0.860	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	16.17 (18.40)	249	20.15 (22.18)	385	4.20 [1.62, 6.78]	[-3.32; 2.77]		-
Dyspnoea									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	5.85 (14.77)	444	11.56 (19.30)	770	6.05 [4.30, 7.80]	-0.44	0.758	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	6.01 (16.00)	249	12.72 (20.82)	385	6.49 [4.20, 8.78]	[-3.21; 2.34]		-
Insomnia									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	24.25 (26.99)	444	25.45 (26.41)	770	1.64 [-0.87, 4.16]	1.27	0.516	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	25.23 (27.22)	249	25.44 (28.48)	385	0.38 [-2.85, 3.60]	[-2.56; 5.10]		-
Appetite Loss									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	8.27 (17.22)	444	7.66 (16.95)	770	-0.47 [-2.21, 1.27]	2.52	0.042	0.16
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	8.83 (18.24)	249	5.49 (14.08)	385	-3.00 [-5.16, -0.83]	[0.09; 4.96]		[0.01; 0.31]
Constipation									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	7.04 (17.12)	444	12.69 (21.75)	770	5.07 [3.05, 7.09]	2.53	0.113	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	9.65 (18.90)	249	11.38 (21.16)	385	2.55 [-0.07, 5.16]	[-0.60; 5.65]		-
Diarrhea									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	5.33 (13.46)	444	6.08 (15.04)	770	0.70 [-0.78, 2.18]	1.44	0.197	-

Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	4.92 (13.06)	249	4.55 (12.94)	385	-0.74 [-2.62, 1.14]	[-0.75; 3.62]	-
EORTC QLQ-BR23 Symptom Scales								
Systemic Therapy Side Effects								
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	695	8.11 (10.73)	442	15.71 (13.90)	768	7.78 [6.56, 9.00]	1.45	0.146
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	361	7.95 (10.74)	247	14.36 (14.53)	384	6.32 [4.72, 7.93]	[-0.51; 3.42]	-
Breast Symptoms								
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	695	18.67 (20.36)	442	16.84 (17.19)	768	-1.52 [-3.36, 0.32]	-0.15	0.913
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	361	18.47 (19.32)	247	16.70 (18.13)	384	-1.37 [-3.68, 0.94]	[-2.77; 2.47]	-
Arm Symptoms								
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	695	10.52 (16.40)	442	20.09 (20.86)	768	9.66 [7.85, 11.47]	0.97	0.507
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	361	10.03 (15.09)	247	18.71 (19.21)	384	8.69 [6.33, 11.06]	[-1.89; 3.83]	-
Upset By Hair Loss (Imputed) ^h								
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	695	2.21 (10.95)	442	2.87 (13.72)	768	0.55 [-0.90, 2.00]	-0.82	0.467
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	361	2.49 (12.54)	247	3.37 (15.97)	384	1.37 [-0.50, 3.23]	[-3.03; 1.39]	-
EQ-5D								
VAS								
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	707	81.10 (18.07)	444	80.58 (14.86)	770	-1.83 [-3.31, -0.34]	-0.68	0.517
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	369	82.60 (16.98)	249	81.20 (13.34)	385	-1.14 [-2.99, 0.71]	[-2.76; 1.39]	-
<p>a: Database Cutoff Date: 23MAR2021</p> <p>b: Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatin x 4 cycles, followed by pembrolizumab + [doxorubicin or epirubicin] + cyclophosphamide x 4 cycles</p> <p>c: Placebo + paclitaxel + carboplatin x 4 cycles, followed by placebo + [doxorubicin or epirubicin] + cyclophosphamide x 4 cycles</p> <p>d: Number of participants in full-analysis-set population with data available at respective timepoint</p> <p>e: Number of participants in full-analysis-set population with data available for analysis in neoadjuvant or adjuvant phase</p> <p>f: Based on constrained longitudinal data analysis model with the PRO scores as the response variable, and treatment by timepoint interaction, stratification factors (nodal status (positive vs negative), tumor size (T1/T2 vs T3/T4), and choice of carboplatin (Q3W vs weekly)) as covariates</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: For participants who did not lose any hair, the score was imputed as not upset at all by the loss of hair</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PRO: Patient Reported Outcome; Q3W : Every 3 Weeks; SD: Standard Deviation; VAS: Visual Analog Scale</p>								

Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study: KEYNOTE 522 ^a	Neoadjuvant Baseline	Adjuvant Week 24	Change from Neoadjuvant Baseline to Adjuvant Week 24	Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	
				Mean Difference at Adjuvant Week 24	Standardized Mean Difference at Adjuvant Week 24

	N ^d	Mean (SD)	N ^d	Mean (SD)	N ^e	Mean [95 %-CI] ^f	[95 %-CI] ^f	p-Value	[95 %-CI] ^g
EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL									
Global Health Status/QoL									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	77.08 (18.49)	444	76.26 (16.67)	770	-2.27 [-3.89, -0.65]	0.13	0.916	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	78.96 (17.12)	249	76.24 (16.56)	385	-2.40 [-4.45, -0.34]	[-2.26; 2.52]		-
EORTC QLQ-C30 Functional Scales									
Physical Functioning									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	91.89 (12.80)	444	84.82 (15.67)	770	-8.18 [-9.49, -6.87]	-1.78	0.095	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	91.51 (13.13)	249	85.38 (15.03)	385	-6.40 [-8.12, -4.68]	[-3.87; 0.31]		-
Role Functioning									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	90.92 (18.36)	444	83.75 (20.54)	770	-8.15 [-10.15, -6.16]	-0.61	0.693	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	89.12 (19.83)	249	82.33 (21.95)	385	-7.54 [-10.11, -4.96]	[-3.66; 2.44]		-
Emotional Functioning									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	76.14 (19.49)	444	79.62 (19.64)	770	3.42 [1.63, 5.20]	0.90	0.517	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	75.20 (20.69)	249	78.41 (20.44)	385	2.52 [0.21, 4.82]	[-1.83; 3.64]		-
Cognitive Functioning									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	88.28 (17.73)	444	80.78 (20.34)	770	-8.02 [-9.84, -6.21]	0.31	0.829	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	88.57 (18.02)	249	80.32 (21.61)	385	-8.34 [-10.70, -5.97]	[-2.54; 3.17]		-
Social Functioning									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	701	87.42 (20.00)	444	83.63 (22.78)	770	-4.60 [-6.77, -2.43]	-0.64	0.706	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	366	87.02 (20.66)	249	83.33 (22.40)	385	-3.96 [-6.76, -1.16]	[-3.96; 2.69]		-
EORTC QLQ-BR23 Functional Scales									
Body Image									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	695	90.84 (16.12)	442	81.05 (22.27)	768	-10.16 [-12.07, -8.25]	2.05	0.195	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	361	90.88 (16.23)	247	78.04 (23.96)	384	-12.20 [-14.73, -9.68]	[-1.05; 5.15]		-
Sexual Functioning									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	678	21.80 (24.13)	433	20.28 (23.48)	764	-1.66 [-3.64, 0.32]	-0.44	0.776	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	352	21.83 (25.24)	241	21.16 (22.09)	384	-1.22 [-3.77, 1.32]	[-3.44; 2.57]		-
Sexual Enjoyment ^h									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	321	57.01 (28.26)	197	48.56 (26.61)	467	-9.80 [-13.41, -6.19]	3.20	0.230	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	160	57.92 (32.05)	117	44.73 (24.82)	235	-12.99 [-17.53, -8.46]	[-2.03; 8.42]		-

Future Perspective									
Pembrolizumab + Chemotherapy ^b / Pembrolizumab	695	53.67 (31.34)	442	59.13 (30.34)	768	5.49 [2.76, 8.22]	2.24	0.292	-
Placebo + Chemotherapy ^c / Placebo	361	54.39 (31.62)	247	57.09 (32.13)	384	3.25 [-0.26, 6.77]	[-1.93; 6.40]		-
<p>a: Database Cutoff Date: 23MAR2021</p> <p>b: Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatin x 4 cycles, followed by pembrolizumab + [doxorubicin or epirubicin] + cyclophosphamide x 4 cycles</p> <p>c: Placebo + paclitaxel + carboplatin x 4 cycles, followed by placebo + [doxorubicin or epirubicin] + cyclophosphamide x 4 cycles</p> <p>d: Number of participants in full-analysis-set population with data available at respective timepoint</p> <p>e: Number of participants in full-analysis-set population with data available for analysis in neoadjuvant or adjuvant phase</p> <p>f: Based on constrained longitudinal data analysis model with the PRO scores as the response variable, and treatment by timepoint interaction, stratification factors (nodal status (positive vs negative), tumor size (T1/T2 vs T3/T4), and choice of carboplatin (Q3W vs weekly)) as covariates</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: For participants who were not sexually active, no answer was given to sexual enjoyment item</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 items; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; PRO: Patient Reported Outcome; Q3W : Every 3 Weeks; SD: Standard Deviation</p>									

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) e.V.

Datum	15. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Mammakarzinom) A22-63
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG und AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A22-63 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Triple-negative Mammakarzinome (TNBC), die negativ für den Östrogenrezeptor (ER), den Progesteronrezeptor (PR) und den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) sind, kommen in 10-15% aller frühen Mammakarzinome vor und haben eine schlechtere Prognose verglichen mit anderen Mammakarzinomen [1]. Wenn beim TNBC eine Fernmetastasierung auftritt, haben die Patientinnen und Patienten eine sehr ungünstige Prognose mit einer 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 des Gesundheitswesens [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 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 beim TNBC haben [5–10].</p> <p>Die Rolle des Immunsystems beim Mammakarzinom ist janusköpfig. Neben einer tumorhemmenden, von Typ1-T-Helferzellen (TH1) orchestrierten, akuten</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: DGGG und AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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) [11]. Um eine Zerstörung von Krebszellen durch das Immunsystem zu erreichen, müssen verschiedene Stadien schrittweise durchlaufen werden, die zusammengefasst als Krebs-Immunzell-Zyklus bezeichnet werden [12].</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 [13]. Durch die Reaktion von PD-1 auf T-Zellen mit PD-L1, welches sowohl auf T-Zellen als auch auf Tumorzellen exprimiert werden kann, erfolgt eine Hemmung der T-Zell vermittelten Immunität gegen den Tumor. Durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern, sogenannten Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICPi), die PD-1 (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 Pembrolizumab oder Atezolizumab, war in Phase-I-Studien beim fortgeschrittenen und ausgedehnt vorbehandelten triple-negativen Mammakarzinom überschaubar [10, 11]. Die Effektivität kann allerdings durch Hinzunahme einer Chemotherapie in der Erstlinientherapie deutlich gesteigert werden und führt nicht nur zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sondern auch des Gesamtüberlebens [14–16]. Daher war es naheliegend, die ICPi auch beim frühen Mammakarzinom einzusetzen, da hier</p>	

Stellungnehmer: DGGG und AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine definitive Heilung der Patientinnen und Patienten mit einem frühen TNBC erreicht werden kann. Schmid et al. konnten in der Phase-III-Studie KEYNOTE-522 zeigen, dass die Gabe von Pembrolizumab zusätzlich zu einer neoadjuvanten Chemotherapie nicht nur zu einer Steigerung des pathologischen kompletten Ansprechens (pCR) sondern auch zu einer Verlängerung des Überlebens führt [17, 18].</p> <p>Das begrüßenswerte Ziel des vorliegenden IQWiG Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens des ICPi Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit einem hohen Rezidivrisiko.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG und 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: 1) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG nennt als Ziel die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A22-63).</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>Anmerkung: 2) Studienpool und Studiendesign</p> <p><i>Das IQWiG zieht für die die Nutzenbewertung die Studie KEYNOTE-522 heran. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation Placebo zur adjuvanten Behandlung. Eingeschlossen wurden</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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>erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem, nicht metastasiertem TNBC mit hohem Rezidivrisiko, die keine vorherige Behandlung in diesem TNBC-Stadium erhalten hatten.</i></p> <p>Die randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie KEYNOTE-522 untersuchte die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie verglichen mit neoadjuvanter Chemotherapie alleine bei Patientinnen mit frühem TNBC und erhöhtem Rückfallrisiko [17, 18]. In dieser Phase-3-Studie wurden Patientinnen mit zuvor unbehandeltem TNBC im Stadium II oder III im Verhältnis 2:1 nach dem Zufallsprinzip entweder mit einer neoadjuvante Therapie mit vier Zyklen Pembrolizumab (200 mg) alle 3 Wochen plus Paclitaxel und Carboplatin (784 Patientinnen) oder mit Placebo alle 3 Wochen plus Paclitaxel und Carboplatin (390 Patientinnen) behandelt; die beiden Gruppen erhielten dann zusätzlich vier Zyklen von Pembrolizumab oder Placebo, und beide Gruppen erhielten Doxorubicin und Cyclophosphamid oder Epirubicin und Cyclophosphamid. Nach der endgültigen Operation erhielten die Patientinnen bis zu neun Zyklen lang alle drei Wochen adjuvant Pembrolizumab oder Placebo. Die primären Endpunkte waren pCR zum Zeitpunkt der endgültigen Operation und das ereignisfreie Überleben (EFS). Die pCR konnte durch die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab signifikant von 51,2% auf 64,8% gesteigert werden, die Inzidenz von</p>	

Stellungnehmer: DGGG und 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>behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen des Grades 3 oder höher, die überwiegend in der neoadjuvanten Phase auftraten, betrug 78,0 % in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe und 73,0 % in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe [17]. Das geschätzte EFS nach 36 Monaten betrug 84,5% (95% Konfidenzintervall [KI], 81,7 bis 86,9) in der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe im Vergleich zu 76,8% (95% KI 72,2 - 0,7) in der Placebo-Chemotherapiegruppe (Hazard Ratio [HR] 0,63; 95% KI 0,48 - 0,82; P<0,001). Die Hazard Ratio für das fernmetastasenfreie Überleben in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Chemotherapie-Gruppe betrug 0,61 (95% KI 0,46 bis 0,82). Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der publizierten Analyse noch unreif. Insgesamt 10,2% in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe und 14,1% in der Placebo- und Chemotherapiegruppe starben (HR 0,72; 95% KI 0,51 - 1,02). Das geschätzte Gesamtüberleben nach 36 Monaten betrug 89,7 % in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe und 86,9 % in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Gruppen bislang nicht erreicht. Unerwünschte Ereignisse traten überwiegend in der neoadjuvanten Phase auf und entsprachen mit den bekannten Sicherheitsprofilen von Pembrolizumab und Chemotherapie. Die Autoren schlossen daraus, dass bei Patientinnen mit frühem TNBC die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab plus Chemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten</p>	

Stellungnehmer: DGGG und 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>Pembrolizumab-Behandlung nach der Operation, zu einem signifikant längeren EFS führt als eine neoadjuvante Chemotherapie allein.</p> <p>Basierend auf diesen Ergebnissen empfiehlt die American Society of Clinical Oncology (ASCO) für Patientinnen mit frühem TNBC T1c N1-2 oder T2-4 N0 (Stadium II oder III) den Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Pembrolizumab-Behandlung nach der Operation [19].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>3) Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><i>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation festgelegt. Das IQWiG stellt allerdings die in der Studie gewählte neoadjuvante Chemotherapie in Frage und stuft durch diese zulassungsgetriebene Argumentation die Aussagesicherheit der Studie herab.</i></p> <p>3.1 Gabe von Carboplatin</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Von der European Medicines Agency (EMA) sowie in den Leitlinien wird der Einsatz von Carboplatin kontrovers diskutiert, da sich bei der Carboplatin-Gabe zwar eine erhöhte Rate an pathologischen Remissionen (pCR) zeige, allerdings ohne eine konsistente Verbesserung des Gesamtüberlebens und zudem auf Kosten einer schlechteren hämatologischen Toxizität.</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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>Das IQWiG argumentiert zulassungsgetrieben und stellt die Gabe von Carboplatin als Bestandteil einer neoadjuvanten Chemotherapie bei TNBC in Frage.</i></p> <p>Wenn eine Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom indiziert ist, sollte diese nach Möglichkeit neoadjuvant, also vor der Operation, appliziert werden. Bei TNBC ist eine dosisdichte Chemotherapie mit einer Anthrazyklin/ Taxan-Sequenz der derzeitige Behandlungsstandard. Ungeachtet des BRCA-Mutationsstatus wird hier in den aktuellen AGO-Empfehlungen der Zusatz von Platin empfohlen, da ein signifikanter Vorteil hinsichtlich pCR, krankheitsfreiem Überleben (DFS) und OS besteht [20]. Diese Empfehlung beruht auf mehreren rezenten systematischen Reviews und Metaanalysen, die neben der gesteigerten pCR und dem verbesserten DFS auch ein verlängertes OS nachwiesen [21–23]. Auch gemäß der ASCO Guideline und den Empfehlungen der European Society for Clinical Oncology (ESMO) kann Carboplatin neoadjuvant Patientinnen mit einem TNBC angeboten werden [24, 25], Daher besteht ein breiter internationaler Konsens, so dass der vorgebrachte Einwand des IQWiG nicht nachvollzogen werden kann. In der Studie wurde die aktuell effektivste Standardtherapie als Vergleich gewählt, was auch an den hohen pCR Raten zu sehen ist.</p> <p>3.2 Dosierung von Paclitaxel</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass der Einsatz von Carboplatin aus klinischer Sicht für die Patientinnen und Patientinnen einen deutlichen Mehrwert habe und den Therapiestandard, insbesondere in der kurativen Situation der jüngeren Hochrisikogruppe, darstelle.</p> <p>Der Wirkstoff Paclitaxel ist lediglich für die adjuvante Therapiesituation zugelassen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten bei der Dosierung und der Frequenz der Gabe von Paclitaxel: Die in der Studie eingesetzten Dosierung von 80 mg/m² KOF bei wöchentlicher Gabe weicht von der in der Fachinformation abgebildeten Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 3 Wochen ab.</p> <p>Hinsichtlich der Gabe von Paclitaxel in der neoadjuvanten Therapiesituation wird in den Leitlinien wird empfohlen, dass – sofern eine postoperative, adjuvante Therapie indiziert ist – diese bevorzugt neoadjuvant eingesetzt werden sollte. Bezüglich der eingesetzten Dosierung gibt es in den Leitlinien keine einheitlichen Empfehlungen.</p> <p>Die klinischen Experten haben diesbezüglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegt, dass die wöchentliche Gabe bei geringerer Dosierung den aktuellen Behandlungsstandard</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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>Das IQWiG argumentiert auch hier zulassungsgetrieben und stellt die Dosierung von Paclitaxel bei einer neoadjuvanten Chemotherapie bei TNBC in Frage.</i></p> <p>In der wichtigen Frage, ob eine (nicht offiziell zugelassene) wöchentliche Taxangabe eine vergleichbare 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 signifikant 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 [26]. Diese Überlegenheit einer wöchentlichen Paclitaxelgabe zeigte sich auch in einer großen Phase-III Studie beim frühen Mammakarzinom bei 4.950 nodal-positiven Patientinnen mit einem verlängerten Überleben bei vergleichbarer Toxizität. Im Vergleich mit den Patientinnen, die alle 3 Wochen Paclitaxel erhielten, war das Gesamtüberleben signifikant länger in der Gruppe, die wöchentlich Paclitaxel erhielt (HR 1,32; p=0,01). 28% der Patientinnen, die Paclitaxel wöchentlich erhielten, hatten Toxizitäten Grad 3 oder 4, verglichen mit 30% der Patientinnen, die mit Paclitaxel alle 3 Wochen behandelt wurden (p=0,32) [27]. Bei einer Auswertung dieser Phase-III-Studie mit längerer</p>	<p>darstellt, da die Effektivität etwas höher sei als bei einer Gabe auf dreiwöchentlicher Basis.</p> <p>Insgesamt verweisen die klinischen Stellungnehmer darauf, dass die in der Studie angewendete Chemotherapiekombination einen Therapiestandard im Anwendungsgebiet darstellt.</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, Carboplatin und Paclitaxel als hinreichend geeignete Komparatoren 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 die in dieser Studie als Komparatoren eingesetzten Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel nicht zulassungskonform</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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>Nachbeobachtungszeit war dieser Effekt am stärksten bei Patientinnen mit einem TNBC ausgeprägt [28]. Aus diesen Gründen ist eine wöchentliche Taxangabe akzeptierter leitliniengerechter Standard beim Mammakarzinom, auch wenn Paclitaxel lediglich in der 3-wöchentlichen Applikation zugelassen ist. Das Anstreben einer entsprechenden Zulassungserweiterung bei einer bereits generisch verfügbaren Chemotherapie ist nicht zu erwarten.</p> <p>Daher können wir die Befürchtung des IQWiG, dass sich eine wöchentliche Gabe von Paclitaxel in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF (im Vergleich zur 3-wöchentlichen Gabe von 175 mg/m² KOF) negativ auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt, nicht nachvollziehen, zumal die Dosisdichte bei der wöchentlichen Gabe bei vergleichbarer Toxizität höher liegt. Eine Unterdosierung liegt somit nicht vor.</p> <p>Eingeschränkte Aussagesicherheit</p> <p><i>Das IQWiG spricht an, dass sich die Vorgabe eines für die Patientinnen und Patienten einheitlichen Chemotherapieschemas in der Studie sowie die nicht zulassungskonforme Gabe von Carboplatin und Paclitaxel auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirken könnte. Aufgrund dieser Unsicherheiten stuft das IQWiG die Aussagesicherheit der Studie herab.</i></p>	<p>angewendet worden sind, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren 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 Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen insgesamt 5 präspezifizierte Datenschnitte vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier Ergebnisse zum 4. Datenschnitt vom 23.03.2021 vorgelegt. Aus einem separaten Dokument, das der pharmazeutische Unternehmer als Hinweis für den Studienbericht des 4. Datenschnitts übermittelt hat, geht hervor, dass die Nullhypothese für das ereignisfreie Überleben (EFS) bereits mit dem 4. Datenschnitt abgelehnt werden konnte und daher zum 5. Datenschnitt – anders als ursprünglich geplant – das primäre Ziel die Auswertung des Gesamtüberlebens war.</p> <p>Zum 5. Datenschnitt vom 23.03.2022 hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier jedoch keine Auswertungen vorgelegt. Als Begründung führt er an, dass die Signifikanzschwelle für das</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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>Aus den oben genannten Gründen handelt es sich in dieser Studie in beiden Armen um ein optimiertes Chemotherapie regime zur neoadjuvanten Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem TNBC.</p> <p>Daher können wir nicht nachvollziehen, dass das IQWiG die Aussagesicherheit der Studie herabstuft.</p> <p>3.4 Umsetzung des beobachtenden Abwartens</p> <p><i>Das Untersuchungsregime in der adjuvanten Phase der Studie KEYNOTE-522 wird vom IQWiG insgesamt als eine hinreichende Annäherung an das beobachtende Abwarten angesehen.</i></p> <p>Das Nachsorgeregime entspricht nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen [20, 24, 29] [30].</p> <p>Wir teilen die Einschätzung des IQWiG.</p> <p>3.5 Einsatz von postoperativer Strahlentherapie</p> <p><i>Das IQWiG sieht keine Anzeichen dafür, dass der Einsatz der Strahlentherapie bei den Patientinnen und Patienten nicht leitlinienkonform erfolgt ist.</i></p> <p>Die postoperative Strahlentherapie entspricht nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen [20, 24, 29] [30].</p> <p>Wir teilen die Einschätzung des IQWiG.</p>	<p>Gesamtüberleben nicht unterschritten wurde. Laut des separaten Hinweisdokuments zum Studienbericht hat ein externes Data Monitoring Committee (eDMC) die Ergebnisse des 5. Datenschnitts zur Wirksamkeit und Sicherheit am 23.05.2022 begutachtet. Das eDMC habe empfohlen, die Studie verblindet weiterzuführen bis die Nullhypothese für das Gesamtüberleben abgelehnt werden könne.</p> <p>Vom IQWiG wurde der Verzicht auf die Darstellung der Ergebnisse des 5. Datenschnitts als nicht sachgerecht beurteilt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer hierfür angeführte Begründung einer nicht erreichten Signifikanzschwelle für den Endpunkt Gesamtüberleben im 5. Datenschnitt sei nicht stichhaltig. Auch der im Hinweisdokument der zum Studienbericht genannte Punkt, die Studie verblindet weiterzuführen, sei nicht verständlich, da es bereits veröffentlichte Auswertungen für alle Endpunkte, also auch zum Gesamtüberleben, für den vorherigen 4. Datenschnitt gibt.</p> <p>Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage für alle der für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen. Laut IQWiG liegen solche Auswertungen zum 5. Datenschnitt gemäß den Angaben in dem separaten Hinweisdokument bereits vor. Daraus</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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>3.6 Datenschnitte und Auswertungen</p> <p><i>Das IQWiG sieht die fehlende Darstellung der Ergebnisse des 5. Datenschnitts als nicht sachgerecht an und betrachtet daher das Dossier als inhaltlich nicht vollständig.</i></p> <p>Die Ergebnisse des 5. Datenschnitts sind noch verblindet gemäß der Empfehlung des externen Data Monitoring Committee (eDMC). Es ist nachvollziehbar, dass die Studie verblindet weitergeführt wird, bis die Nullhypothese für das Gesamtüberleben abgelehnt werden kann, und das eDMC daher die Entblindung empfiehlt oder der finale Datenschnitt erfolgt.</p> <p>Aus diesem Grund können wir die Bedenken des IQWiG nicht teilen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung der optimierten und leitlinienentsprechenden neoadjuvanten Chemotherapie bei TNBC als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	<p>resultierend hat das IQWiG das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als inhaltlich unvollständig bewertet, jedoch dennoch zur Nutzenbewertung die Ergebnisse des 4. Datenschnittes herangezogen, da in der vorliegenden Datensituation nicht angenommen wird, dass sich im 5. Datenschnitt relevante unterschiedliche Ergebnisse ergeben.</p> <p>Vom G-BA wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers kritisch gesehen. Da jedoch laut IQWiG für den 5. Datenschnitt gegenüber dem 4. Datenschnitt insgesamt keine relevant unterschiedlichen Ergebnisse erwartet werden und in Bezug auf das Gesamtüberleben davon ausgegangen werden kann, dass die Signifikanzschwelle nicht unterschritten worden ist, werden dennoch die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 23.03.2021 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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>4) Verzerrungspotential</p> <p><i>Das IQWiG sieht ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotential für die Studie KEYNOTE-522 und ein niedriges endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Rezidive und brusterhaltende Operation. Für die Ergebnisse der übrigen patientenrelevanten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial allerdings als hoch eingestuft.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir begrüßen, dass das IQWiG das endpunktübergreifende Verzerrungspotential als niedrig einstuft. Das vom IQWiG gesehene hohe Verzerrungspotential weiterer patientenrelevanter Endpunkte kann allerdings nicht nachvollzogen werden.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>5) Ergebnisse</p> <p>a. Mortalität</p> <p><i>Das IQWiG sieht keinen statistisch signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben für Pembrolizumab plus Chemotherapie</i></p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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>Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der publizierten Analyse bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39,1 Monaten noch unreif. Insgesamt 10,2% in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe und 14,1% in der Placebo- und Chemotherapiegruppe starben (HR 0,72; 95% KI 0,51 - 1,02). Das geschätzte Gesamtüberleben nach 36 Monaten betrug 89,7% in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe und 86,9% in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Gruppen bislang nicht erreicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ist nachvollziehbar, dass zum jetzigen Auswertungszeitraum mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39,1 Monaten nur ein Trend aber noch keine statistische Relevanz für das Gesamtüberleben vorliegt.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 80 Patienten (10,2 %) im Interventionsarm und 55 Patienten (14,1 %) im Vergleichsarm verstorben.</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>Anmerkung:</p> <p>5.1 Morbidität</p> <p>5.1.1 Rezidive</p> <p><i>Das IQWiG sieht für den Endpunkt Rezidive einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für brusterhaltende Operationen sowie für Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird dagegen kein Vorteil durch die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab gesehen.</i></p> <p>Das geschätzte EFS nach 36 Monaten betrug 84,5% (95% KI 81,7 bis 86,9) in der Pembrolizumab-Chemotherapiegruppe im Vergleich zu 76,8% (95% KI 72,2 - 0,7) in der Placebo-Chemotherapiegruppe (HR 0,63; 95% KI 0,48 - 0,82; $p < 0,001$). Die Hazard Ratio für das fernmetastasenfreie Überleben in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Chemotherapie-Gruppe betrug 0,61 (95% KI 0,46 - 0,82) [18].</p> <p>Wir begrüßen, dass das IQWiG den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Reduktion der Rückfälle durch Pembrolizumab sieht.</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><i>Rezidive (Rezidivrate und ereignisfreies Überleben)</i></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> – lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert – lokale Progression, die eine Operation verhindert – positiver Resektionsrand bei der letzten Operation – Lokalrezidiv – Fernrezidiv

Stellungnehmer: DGGG und 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)
		<ul style="list-style-type: none"> - Fernmetastasen - zweiter primärer Tumor - Tod unabhängig von der Ursache <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.</p> <p>Sowohl in der Rezidivrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt.</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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 style="text-align: center;">5.1.2 Nebenwirkungen</p> <p><i>Das IQWiG sieht für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs sowie für spezifische UEs, nicht aber für schwere UEs jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p>Wir können die Unterschiede bei den unerwünschten Wirkungen nachvollziehen. Dennoch handelt es sich hierbei zumeist um transiente und oft immunvermittelte Nebenwirkungen, die sich effektiv behandeln lassen [31, 32].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennen des relevanten Überlebensvorteils in der kurativen Situation und in Kontext setzen der zumeist transienten und gut behandelbaren unerwünschten Wirkungen.</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE insgesamt ein Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vor.</p> <p>Siehe zudem die nachfolgenden Anmerkungen zu „6) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen“</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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>6) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</p> <p><i>Das IQWiG sieht für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber zeigen sich auf der Seite der Nebenwirkungen auch Anhaltspunkte für einen höheren Schaden. Insgesamt ist das IQWiG der Meinung, dass der Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt ist.</i></p> <p>Wie oben ausgeführt sehen wir ebenso wie das IQWiG bezüglich der Rezidive Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die vom IQWiG gesehenen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden können wir <i>in praxi</i> nur eingeschränkt nachvollziehen, da die aufgeführten unerwünschten Wirkungen zumeist vorübergehend und gut zu behandeln sind. Die hier beschriebenen Symptome liegen im üblichen Bereich von therapiebedingten Nebenwirkungen einer zusätzlichen Therapie mit ICPI, die ärztlicherseits effektiv behandelt werden können [31, 32]. Die klinische Erfahrung zeigt, dass vorübergehende unerwünschte Wirkungen in diesem Ausmaß von erkrankten Frauen in einer kurativen Situation akzeptiert werden, da für sie die Verhinderung eines Rezidivs entscheidend ist. Eine ktuelle Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) in KEYNOTE-522</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder des triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Betrachtung der Rezidive, operationalisiert über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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>zeigte, dass die Therapie mit Pembrolizumab keinen negativen Einfluss auf die HRQoL im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Patientinnen mit zuvor unbehandeltem TNBC im Frühstadium hatte, was den klinischen Nutzen dieser Therapie unterstreicht [33].</p> <p>Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A22-63 Version 1.0 dargestellten Fazit entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung.</p> <p>Insbesondere muss berücksichtigt werden, dass wir es hier mit einer kurativen Behandlungssituation zu tun haben, in der die Verhinderung eines Rückfalls von entscheidender Bedeutung für die an frühem Brustkrebs erkrankten Frauen ist. Das kurative Potential zum Zeitpunkt der Primärdiagnose komplett auszuschöpfen, liegt in der Verantwortung der primär behandelnden ÄrztInnen und des Gesundheitssystems, das Ihnen die Instrumente hierfür zur Verfügung stellt.</p> <p>Wir haben die Befürchtung, dass durch die insgesamt negative IQWiG-Nutzenbewertung die Versorgung von Patientinnen mit einem frühen TNBC in Deutschland verschlechtert werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Für die Kategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und im Detail auch bei den spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil für den Endpunkte Rezidive gegenüber</p>

Stellungnehmer: DGGG und 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>Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir Anhaltspunkte für einen klinisch relevanten beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.</p>	<p>den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant) in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation b)</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA (2007) Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13(15 Pt 1):4429–4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
2. Li CH, Karantza V, Aktan G, Lala M (2019) Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literature review. *Breast Cancer Res* 21(1):143. doi:10.1186/s13058-019-1210-4
3. Huang M, Haiderali A, Fox GE, Frederickson A, Cortes J, Fasching PA, O'Shaughnessy J (2022) Economic and Humanistic Burden of Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. doi:10.1007/s40273-021-01121-7
4. Narang P, Chen M, Sharma AA, Anderson KS, Wilson MA (2019) The neoepitope landscape of breast cancer: implications for immunotherapy. *BMC Cancer* 19(1):200. doi:10.1186/s12885-019-5402-1
5. 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, Hasenburger A, Sahin U, Kalogeras KT, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Fountzilas 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, Edlund K, Hengstler JG, Heimes A-S, Almstedt K, Lebrecht A, Krajnak S, Battista MJ, Brenner W, Hasenburger A, Rahnenführer J, Gehrman M, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Wirtz RM, Joensuu H (2021) Prognostic Impact of Immunoglobulin Kappa C (IGKC) in Early Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 13(14). doi:10.3390/cancers13143626
10. Schmidt M, Heimes A-S (2021) Immunomodulating Therapies in Breast Cancer-From Prognosis to Clinical Practice. *Cancers (Basel)* 13(19). doi:10.3390/cancers13194883
11. Emens LA (2018) Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 24(3):511–520. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3001
12. 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
13. Ribas A (2015) Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med* 373(16):1490–1492. doi:10.1056/NEJMp1510079

14. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Perez-Garcia J, Iwata H, Masuda N, Torregroza Otero M, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhou X, Karantza V, Pan W, Schmid P (2022) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 387(3):217–226. doi:10.1056/NEJMoa2202809
15. Cortés J, Lipatov O, Im S-A, Gonçalves A, Lee KS, Schmid P, Tamura K, Testa L, Witzel I, Ohtani S, Zambelli S, Harbeck N, André F, Dent R, Zhou X, Karantza V, Mejia JA, Winer EP (2019) KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Annals of Oncology* 30:v859-v860. doi:10.1093/annonc/mdz394.010
16. 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
17. Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J (2020) Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 382(9):810–821. doi:10.1056/NEJMoa1910549
18. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Andersen J, Patt D, Danso M, Ferreira M, Mouret-Reynier M-A, Im S-A, Ahn J-H, Gion M, Baron-Hay S, Boileau J-F, Ding Y, Tryfonidis K, Aktan G, Karantza V, O'Shaughnessy J (2022) Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 386(6):556–567. doi:10.1056/NEJMoa2112651
19. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL (2022) Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 40(15):1696–1698. doi:10.1200/JCO.22.00503
20. Ditsch N, Wöcke A, Untch M et al (2022) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel)* 17(4):403–420. doi:10.1159/000524879
21. Bian L, Yu P, Wen J, Li N, Huang W, Xie X, Ye F (2021) Survival benefit of platinum-based regimen in early stage triple negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *NPJ Breast Cancer* 7(1):157. doi:10.1038/s41523-021-00367-w
22. Feng W, He Y, Xu J, Zhang H, Si Y, Xu J, Li S (2022) A meta-analysis of the effect and safety of platinum-based neoadjuvant chemotherapy in treatment of resectable triple-negative breast cancer. *Anticancer Drugs* 33(1):e52-e60. doi:10.1097/CAD.0000000000001196
23. Pathak N, Sharma A, Elavarasi A, Sankar J, Deo SVS, Sharma DN, Mathur S, Kumar S, Prasad CP, Kumar A, Batra A (2022) Moment of truth-adding carboplatin to neoadjuvant/adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer improves overall survival: An individual participant data and trial-level Meta-analysis. *Breast* 64:7–18. doi:10.1016/j.breast.2022.04.006
24. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E (2019) Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 30(8):1194–1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
25. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL (2021) Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted

Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 39(13):1485–1505. doi:10.1200/JCO.20.03399

26. 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

27. 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

28. 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

29. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Mammakarzinom. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Zugegriffen: 26. Februar 2022

30. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M (2021 Oct) Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021, Bd 10, England

31. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>. Zugegriffen: 27. Februar 2022

32. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, Gerber DE, Hamad L, Hansen E, Johnson DB, Lacouture ME, Masters GA, Naidoo J, Nanni M, Perales M-A, Puzanov I, Santomasso BD, Shanbhag SP, Sharma R, Skondra D, Sosman JA, Turner M, Ernstoff MS (2021) Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 9(6):e002435. doi:10.1136/jitc-2021-002435

33. OncologyPRO (2022) HRQoL with neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early-stage TNBC:... | OncologyPRO. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/hrqol-with-neoadjuvant-pembrolizumab-chemotherapy-vs-placebo-chemotherapy-followed-by-adjuvant-pembrolizumab-vs-placebo-for->

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	18.10.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Mammakarzinom) A22-63
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 29.09.2022 „Pembrolizumab (Mammakarzinom)“ Stellung beziehen.</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 des Mammakarzinoms die schlechteste Prognose [1]. Die Therapie des frühen triple-negativen Mammakarzinoms besteht neben Operation und ggf. Bestrahlung aus einer Chemotherapie, die (außer bei sehr kleinen nodal-negativen Tumoren) neoadjuvant, d.h. vor der operativen Therapie durchgeführt werden sollte [2-4]. Derzeitiger Standard ist die Sequenz aus einem Anthrazyklin (4 Zyklen EC= Epirubicin und Cyclophosphamid oder 4 Zyklen AC = Doxorubicin und Cyclophosphamid) und einem Taxan (üblicherweise 12 wöchentliche Gaben Paclitaxel) [2-4]. Aufgrund der signifikanten Verbesserung der Ansprechrate (Rate an histopathologischen Komplettremissionen = pCR), des Krankheitsfreien</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überlebens (DFS) und des Gesamtüberlebens (OS) wird der taxanhaltige Teil der Chemotherapie in der Regel um Carboplatin ergänzt [5-8].</p> <p>Spricht die Patientin nicht optimal auf die neoadjuvante Chemotherapie an, d.h. es finden sich im Rahmen der operativen Therapie weiterhin invasive Tumoranteile (sog. non-pCR), ist seit Kurzem eine postneoadjuvante Systemtherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib zugelassen [9]. Voraussetzung für dessen Einsatz ist, dass eine BRCA1- oder BRCA2-Keimbahnmutation vorliegt (ca. 10% der Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs) [10]. Olaparib kann zudem auch nach einer adjuvanten Chemotherapie eingesetzt werden, sofern der sich die Erkrankung in höheren Stadien befindet (entweder nodal-positiv oder pT2-4); dieses Vorgehen kommt in der klinischen Praxis aber selten zur Anwendung, da die Chemotherapie bei diesen Patientinnen in der Regel neoadjuvant erfolgt.</p> <p>Aufgrund der schlechten Prognose, insbesondere von Patientinnen, die nicht bzw. schlecht auf die neoadjuvante Systemtherapie ansprechen und keine pCR aufweisen, wird in den nationalen und internationalen Leitlinien zudem der Einsatz einer postneoadjuvanten Therapie mit dem Zytostatikum Capecitabin empfohlen [2, 4, 11]. Für die postneoadjuvante Chemotherapie mit Capecitabine gibt es nach</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer vorangegangenen optimaler neoadjuvanter Chemotherapie, die Carboplatin beinhaltet, allerdings keine Evidenz.</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 Mammakarzinom die gesteigerte Rate an somatischen Mutationen und die gesteigerte Infiltration des Tumors mit</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entzündungszellen zu einer erhöhten Immunogenität [12]. 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 bereits im Rahmen der doppelt-verblindeten randomisierten Phase-III Studie Keynote-355 nachgewiesen wurde [13]. 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) [13]. 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) [14].</p> <p>Beim frühen Mammakarzinom zeigte sich in der Keynote-522 Studie die Effektivität von Pembrolizumab unabhängig vom PD-L1-Status [15, 16]. In dieser Phase-III</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie wurden eine neoadjuvante Standard-Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von EC oder AC) entweder mit Pembrolizumab oder Placebo kombiniert. Nach Abschluss der operativen Therapie wurde Pembrolizumab bzw. Placebo bis zu neun Zyklen adjuvant fortgeführt. Primäre Endpunkte waren die pCR-Rate und das Ereignisfreie Überleben (EFS). Die pCR-Rate konnte von 51,2% auf 64,8% signifikant gesteigert werden. Ebenso wurde das Ereignisfreie Überleben signifikant verbessert: 84,5% (95% Konfidenzintervall [KI], 81,7 bis 86,9) in der Pembrolizumab-Gruppe im Vergleich zu 76,8% (95% KI 72,2 - 0,7) in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,63; 95% KI 0,48 - 0,82; P<0,001). Die Hazard Ratio für das fernmetastasenfreie Überleben betrug 0,61 (95% KI 0,46 bis 0,82). Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der publizierten Analyse noch unreif. Insgesamt starben im Pembrolizumab-Arm 10,2% und im Placebo-Arm 14,1% der Patientinnen (HR 0,72; 95% KI 0,51 - 1,02). Der Einsatz von Pembrolizuamb in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie wird beim triple-negativen Mammakarzinom von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [3, 17].</p> <p>Hinsichtlich der Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit sieht das IQWiG einen Anhalt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wir teilen diese Ansicht in Hinblick</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf das Ausmaß des Zusatznutzens, schätzen die Aussagekraft der Keynote-522 Studie allerdings als hochwertig und den Zusatznutzen damit als <i>belegt</i> an.</p> <p>Zudem saldiert das IQWiG in klinisch nicht nachzuvollziehender Art und Weise die Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit mit den typischen Nebenwirkungen einer Immuntherapie und kommt somit zu der finalen Aussage, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Dies Herangehensweise teilen wir ebenfalls nicht: auch in Zusammenschau mit den Nebenwirkungen sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen als belegt an.</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. 127	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><i>Das IQWiG stellt die eingesetzte Chemotherapie in Frage. Insbesondere wird der Einsatz von Carboplatin und die Dosierung von Paclitaxel bemängelt und in der Konsequenz die Aussagekraft der Keynote-522 Studie herabgestuft.</i></p> <p>In den AGO-Empfehlungen, die wesentlich aktueller als die derzeitige S3-Leitlinie sind, wird der Einsatz von Carboplatin im Rahmen einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie empfohlen [3]. Auch international wird dieses Schema eingesetzt und beispielsweise von der ASCO und ESMO empfohlen [2, 4]. Carboplatin wird daher routinemäßig in deutschen Kliniken im Rahmen der neoadjuvanten Therapie des triple-negativen Mammakarzinom eingesetzt. Hintergrund sind mehrere Studien, systematische Reviews und Metaanalysen, die einen</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Von der European Medicines Agency (EMA) sowie in den Leitlinien wird der Einsatz von Carboplatin kontrovers diskutiert, da sich bei der Carboplatin-Gabe zwar eine erhöhte Rate an pathologischen Remissionen (pCR) zeige, allerdings ohne eine konsistente Verbesserung des Gesamtüberlebens und zudem auf Kosten einer schlechteren hämatologischen Toxizität.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass der Einsatz von Carboplatin aus klinischer Sicht für die Patientinnen und Patientinnen einen deutlichen Mehrwert habe und den Therapiestandard, insbesondere in der kurativen Situation der jüngeren Hochrisikogruppe, darstelle.</p> <p>Der Wirkstoff Paclitaxel ist lediglich für die adjuvante Therapiesituation zugelassen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten bei der Dosierung und der Frequenz der Gabe von Paclitaxel: Die in der Studie eingesetzten Dosierung von 80 mg/m² KOF bei wöchentlicher Gabe weicht von der in der</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)
I.16	<p>signifikanten Vorteil durch den Zusatz von Carboplatin in Hinblick auf eine Verbesserung der pCR, des DFS und des OS nachgewiesen haben [2-4, 11]. Um den Zusatznutzen von Pembrolizumab im Kontext einer maximal effektiven Chemotherapie aufzuzeigen, wäre es falsch gewesen, Carboplatin im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen. Die Tatsache, dass die derzeit effektivste Standardtherapie als Vergleichstherapie herangezogen wurde spiegelt sich auch in der hohen pCR-Rate der Keynote-522 Studie wider [15].</p> <p>Das IQWiG stellt zudem die wöchentliche Applikation von Paclitaxel in Frage und verweist auf die zugelassene dreiwöchentliche Applikation. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die wöchentliche Applikation von Paclitaxel im Vergleich zur dreiwöchentlichen Gabe zu einem signifikant verlängerten OS (HR: 0,78; 95% KI 0,67-0,89; p=0,001) bei besserer Verträglichkeit führt [18]. In einer großen Phase-3 Studie an</p>	<p>Fachinformation abgebildeten Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 3 Wochen ab.</p> <p>Hinsichtlich der Gabe von Paclitaxel in der neoadjuvanten Therapiesituation wird in den Leitlinien wird empfohlen, dass – sofern eine postoperative, adjuvante Therapie indiziert ist – diese bevorzugt neoadjuvant eingesetzt werden sollte. Bezüglich der eingesetzten Dosierung gibt es in den Leitlinien keine einheitlichen Empfehlungen.</p> <p>Die klinischen Experten haben diesbezüglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargelegt, dass die wöchentliche Gabe bei geringerer Dosierung den aktuellen Behandlungsstandard darstellt, da die Effektivität etwas höher sei als bei einer Gabe auf dreiwöchentlicher Basis.</p> <p>Insgesamt verweisen die klinischen Stellungnehmer darauf, dass die in der Studie angewendete Chemotherapiekombination einen Therapiestandard im Anwendungsgebiet darstellt.</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</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>Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom zeigte sich ebenfalls eine signifikante OS-Verlängerung (odds ratio: 1,32; p=0,01), welche bei Frauen mit triple-negativem Mammakarzinom am deutlichsten ausgeprägt war [19]. Daher wird die dreiwöchentliche Gabe im klinischen Alltag kaum noch eingesetzt.</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG es sei „unklar, inwieweit sich [...] die nicht zulassungskonforme Gabe von Carboplatin und Paclitaxel auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt“ teilen wir wie daher nicht. Entsprechend sehen wir es als falsch an, die Aussagesicherheit der Keynot-522 Studie herabzustufen.</p>	<p>verbleibender, relevanter Unsicherheiten rechtfertigt, Carboplatin und Paclitaxel als hinreichend geeignete Komparatoren 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 die in dieser Studie als Komparatoren eingesetzten Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel nicht zulassungskonform angewendet worden sind, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren 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>

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>Unerwünschte Ereignisse</p> <p><i>Das IQWiG stuft den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie aufgrund der unerwünschten Ereignisse herab.</i></p> <p>Es ist unumstritten, dass eine intensivere Behandlung zu mehr Nebenwirkungen führt. Allerdings ist eine Saldierung von positiven und negativen Effekten mit rein statistisch-deskriptiven Methoden nicht möglich.</p> <p>Einerseits sollten die aufgeführten Nebenwirkungen im klinischen Kontext und patientenindividuell bewertet werden. Pembrolizumab verursacht typische immunvermittelte Nebenwirkungen, die meist vorübergehend und klinisch gut zu behandeln sind. In der Keynote-522 Studie zeigten sich keine neuen Sicherheitsaspekte und der Einsatz von Pembrolizumab hatte keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität [15, 16, 20]. Die meisten</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder des triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Betrachtung der Rezidive, operationalisiert über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab 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>Frauen akzeptieren vorübergehende Nebenwirkungen, wenn gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit auf eine dauerhafte Kuration erhöht wird.</p> <p>Da andererseits das Auftreten einer Fernmetastasierung eine unheilbare Erkrankung bedeutet, die im weiteren Verlauf zum Tod führt, können wir die Einschätzung des IQWiG, dass „in der Gesamtschau der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist“ nicht nachvollziehen.</p> <p>Wir sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen als belegt an.</p>	<p>Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Für die Kategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und im Detail auch bei den spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</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>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil für den Endpunkte Rezidive gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant) in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Patientenpopulation b)</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>

Literatur

1. Cossetti, R.J., S.K. Tyldesley, C.H. Speers, Y. Zheng and K.A. Gelmon. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *J Clin Oncol*, 2015. 33(1): p. 65-73.
2. Korde, L.A., M.R. Somerfield, L.A. Carey, J.R. Crews, N. Denduluri, E.S. Hwang, S.A. Khan, S. Loibl, E.A. Morris, A. Perez, M.M. Regan, P.A. Spears, P.K. Sudheendra, W.F. Symmans, R.L. Yung, B.E. Harvey and D.L. Hershman. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*, 2021. 39(13): p. 1485-1505.
3. Ditsch, N., A. Wocke, M. Untch, C. Jackisch, U.S. Albert, M. Banys-Paluchowski, I. Bauerfeind, J.U. Blohmer, W. Budach, P. Dall, E.M. Fallenberg, P.A. Fasching, T.N. Fehm, M. Friedrich, B. Gerber, O. Gluz, N. Harbeck, J. Heil, J. Huober, H.H. Kreipe, D. Krug, T. Kuhn, S. Kummel, C. Kolberg-Liedtke, S. Loibl, D. Luftner, M.P. Lux, N. Maass, C. Mundhenke, U. Nitz, T.W. Park-Simon, T. Reimer, K. Rhiem, A. Rody, M. Schmidt, A. Schneeweiss, F. Schutz, H.P. Sinn, C. Solbach, E.F. Solomayer, E. Stickeler, C. Thomssen, I. Witzel, V. Muller, W. Janni and M. Thill. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel)*, 2022. 17(4): p. 403-420.
4. Cardoso, F., S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I.T. Rubio, S. Zackrisson, E. Senkus and E.G.C.E.a. clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. *Ann Oncol*, 2019. 30(8): p. 1194-1220.
5. Feng, W., Y. He, J. Xu, H. Zhang, Y. Si, J. Xu and S. Li. A meta-analysis of the effect and safety of platinum-based neoadjuvant chemotherapy in treatment of resectable triple-negative breast cancer. *Anticancer Drugs*, 2022. 33(1): p. e52-e60.
6. Li, J., L. Chen, W. Tan, F. Qi, Y. Zhang, Z. Wang and Z. Shao. Platinum is essential in neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer: a network meta-analysis. *Cancer Biol Med*, 2022.
7. Geyer, C.E., W.M. Sikov, J. Huober, H.S. Rugo, N. Wolmark, J. O'Shaughnessy, D. Maag, M. Untch, M. Golshan, J.P. Lorenzo, O. Metzger, M. Dunbar, W.F. Symmans, P. Rastogi, J.H. Sohn, R. Young, G.S. Wright, C. Harkness, K. McIntyre, D. Yardley and S. Loibl. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol*, 2022. 33(4): p. 384-394.
8. Loibl, S., K.E. Weber, K.M. Timms, E.P. Elkin, E. Hahnen, P.A. Fasching, B. Lederer, C. Denkert, A. Schneeweiss, S. Braun, C.T. Salat, M. Rezai, J.U. Blohmer, D.M. Zahm, C. Jackisch, B. Gerber, P. Klare, S. Kummel, C. Schem, S. Paepke, R. Schmutzler, K. Rhiem, S. Penn, J. Reid, V. Nekljudova, A.R. Hartman, G. von Minckwitz and M. Untch. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol*, 2018. 29(12): p. 2341-2347.
9. Tutt, A.N.J., J.E. Garber, B. Kaufman, G. Viale, D. Fumagalli, P. Rastogi, R.D. Gelber, E. de Azambuja, A. Fielding, J. Balmana, S.M. Domchek, K.A. Gelmon, S.J. Hollingsworth,

- L.A. Korde, B. Linderholm, H. Bandos, E. Senkus, J.M. Suga, Z. Shao, A.W. Pippas, Z. Nowecki, T. Huzarski, P.A. Ganz, P.C. Lucas, N. Baker, S. Loibl, R. McConnell, M. Piccart, R. Schmutzler, G.G. Steger, J.P. Costantino, A. Arahmani, N. Wolmark, E. McFadden, V. Karantza, S.R. Lakhani, G. Yothers, C. Campbell, C.E. Geyer, Jr., A.C.T.S.C. Olympi and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2021. 384(25): p. 2394-2405.
10. Fasching, P.A., S. Yadav, C. Hu, M. Wunderle, L. Haberle, S.N. Hart, M. Rubner, E.C. Polley, K.Y. Lee, R.D. Gnanalivu, P. Hadji, H. Hubner, H. Tesch, J. Ettl, F. Overkamp, M.P. Lux, A.B. Ekici, B. Volz, S. Uhrig, D. Luftner, M. Wallwiener, V. Muller, E. Belleville, M. Untch, H.C. Kolberg, M.W. Beckmann, A. Reis, A. Hartmann, W. Janni, P. Wimberger, F.A. Taran, T.N. Fehm, D. Wallwiener, S.Y. Brucker, A. Schneeweiss, A.D. Hartkopf and F.J. Couch. Mutations in BRCA1/2 and Other Panel Genes in Patients With Metastatic Breast Cancer -Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis. *J Clin Oncol*, 2021: p. JCO2001200.
 11. Masuda, N., S.J. Lee, S. Ohtani, Y.H. Im, E.S. Lee, I. Yokota, K. Kuroi, S.A. Im, B.W. Park, S.B. Kim, Y. Yanagita, S. Ohno, S. Takao, K. Aogi, H. Iwata, J. Jeong, A. Kim, K.H. Park, H. Sasano, Y. Ohashi and M. Toi. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*, 2017. 376(22): p. 2147-2159.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Cortes, J., H.S. Rugo, D.W. Cescon, S.A. Im, M.M. Yusof, C. Gallardo, O. Lipatov, C.H. Barrios, J. Perez-Garcia, H. Iwata, N. Masuda, M. Torregroza Otero, E. Gokmen, S. Loi, Z. Guo, X. Zhou, V. Karantza, W. Pan, P. Schmid and K.-. Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2022. 387(3): p. 217-226.
 15. Schmid, P., J. Cortes, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kummel, J. Bergh, C. Denkert, Y.H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, T. Foukakis, P.A. Fasching, F. Cardoso, M. Untch, L. Jia, V. Karantza, J. Zhao, G. Aktan, R. Dent, J. O'Shaughnessy and K.-. Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382(9): p. 810-821.
 16. Schmid, P., J. Cortes, R. Dent, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kummel, J. Bergh, C. Denkert, Y.H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, M. Untch, P.A. Fasching, F. Cardoso, J. Andersen, D. Patt, M. Danso, M. Ferreira, M.A. Mouret-Reynier, S.A. Im, J.H. Ahn, M.

- Gion, S. Baron-Hay, J.F. Boileau, Y. Ding, K. Tryfonidis, G. Aktan, V. Karantza, J. O'Shaughnessy and K.-. Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2022. 386(6): p. 556-567.
17. Korde, L.A., M.R. Somerfield, D.L. Hershman, E.T. Neoadjuvant Chemotherapy and P. Targeted Therapy for Breast Cancer Guideline Expert. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*, 2022. 40(15): p. 1696-1698.
 18. 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.
 19. Sparano, J.A., M. Wang, S. Martino, V. Jones, E.A. Perez, T. Saphner, A.C. Wolff, G.W. Sledge, Jr., W.C. Wood and N.E. Davidson. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 2008. 358(16): p. 1663-71.
 20. A. Dent, J. Cortés, L. Pusztai, H.L. McArthur, S. Kuemmel, J. Bergh, C. Denkert, Y.H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, M. Untch, P.A. Fasching, F. Cardoso, A. Haiderali, L. Jia, A.M. Nguyen, W. Pan, J. O'Shaughnessy and P. Schmid. HRQoL with neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early-stage TNBC: Results from KEYNOTE-522. *Annals of Oncology*, 2022. 33: p. S55-S84.

5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	24. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®) Vorgangsnummer 2022-07-01-D-830
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 04.10.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda®) Stellung.</p> <p>Für Pembrolizumab erfolgte am 19.05.2022 die Zulassungserweiterung als <i>Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen</i>.</p> <p>AstraZeneca ist der Hersteller des Wirkstoffs Olaparib (Lynparza®), welcher ebenfalls für die Behandlung des Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko indiziert ist. Die Zulassungserweiterung für Olaparib erfolgte am 02.08.2022 als <i>Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden</i>.</p> <p>Aufgrund des sich überschneidenden Anwendungsgebietes ist AstraZeneca vom aktuellen Verfahren zu Pembrolizumab betroffen.</p> <p>Stellungnahme zum Endpunkt Ereignisfreien Überleben (EFS):</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Pembrolizumab schließt das IQWiG den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) in die Bewertung des Zusatznutzens als ko-primären Endpunkt ein. Die MSD</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p> <p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><i>Rezidive (Rezidivrate und ereignisfreies Überleben)</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sharp & Dohme GmbH legt im Dossier methodisch verständlich und nachvollziehbar die Operationalisierung sowie die Patientenrelevanz des Endpunktes EFS dar.</p> <p>Im frühen Brustkrebs berücksichtigt EFS in der vorliegen gewählten Operationalisierung patientenrelevante Ereignisse für das Fortschreiten der Erkrankung bzw. die Manifestation von Rezidiven für die Patient:innen mit frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko. Spezifisch für das neoadjuvante Setting berücksichtigt EFS zusätzlich Ereignisse wie z. B. eine Progression, die eine Operation oder definitive Operation verhindern und positive Resektionsränder bei der letzten Operation. Diese Ereignisse sind insbesondere patientenrelevant, da sie den weiteren Verlauf der Behandlung maßgeblich beeinflussen. Die Verhinderung der vollständigen Entfernung des Tumors bzw. das Verbleiben von Tumorresten in den Resektionsrändern bedeutet in der Regel, dass die Patient:innen in der Folge nicht mehr kurativ behandelt werden können und damit keine Heilung möglich ist. Die Patient:innen müssen sich dann wieder mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und der nachfolgenden Therapie (in der Regel einer Chemotherapie) auseinandersetzen, wobei der starke psychische und physische Stress sehr belastend ist [1-3].</p> <p>Die Bewertung des Endpunktes EFS als patientenrelevant entspricht der Einschätzung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Eine Verbesserung des EFS ist als klinisch und patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten. Dies gilt, wenn ausreichend ausgereifte Daten verfügbar sind. Aus Sicht der EMA beruht dies auf der Bedeutung der Verzögerung des Auftretens von Symptomen und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie. Die EMA betont zudem die Relevanz der Erkennung von</p>	<p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> – lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert – lokale Progression, die eine Operation verhindert – positiver Resektionsrand bei der letzten Operation – Lokalrezidiv – Fernrezidiv – Fernmetastasen – zweiter primärer Tumor – Tod unabhängig von der Ursache <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.</p> <p>Sowohl in der Rezidivrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant</p>

Stellungnehmer: Astra Zeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rezidiven für jeden/jede einzelne/einzelnen Patientin/Patienten, insbesondere in einer kurativen Therapiesituation [4].</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hebt ebenfalls die Bedeutung des Endpunktes EFS hervor. Das Fortschreiten der Erkrankung – konkret durch Auftreten von Rezidiven – hat unmittelbare Konsequenzen auf die Therapieentscheidung, insbesondere wenn es sich zuvor um eine kurativ intendierte Therapiesituation gehandelt hat [5].</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist für das vorliegend bewertete Behandlungssetting (neoadjuvant/adjuvant) und in der vorliegend gewählten Operationalisierung der Endpunkt EFS patientenrelevant, da die Brustkrebspatient:innen im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko mit einer kurativen Intention behandelt werden.</p>	<p>gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astra Zeneca 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Cesario, S.K., et al., *Sword of Damocles cutting through the life stages of women with ovarian cancer*. *Oncol Nurs Forum*, 2010. **37**(5): p. 609-17.
2. „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe. *Patientinnenleitlinie: Brustkrebs im frühen Stadium*. Dezember 2018; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Brustkrebs_im_fruhen_Stadium_1820010.pdf.
3. Gion, M., et al., *Surrogate endpoints for early-stage breast cancer: a review of the state of the art, controversies, and future prospects*. *Ther Adv Med Oncol*, 2021. **13**: p. 17588359211059587.
4. European Medicines Agency. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products*. 2019; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung*. 2013; Available from: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.

5.5 Stellungnahme des Verbandesforschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	25.10.2022
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 04. Oktober 2022 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist u. a. zugelassen in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation festgelegt. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Zwar gäbe es einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen durch Vorteile bei Rezidiven, dem gegenüber stünden jedoch negative Effekte bei den Nebenwirkungen. Die verfügbaren Ergebnisse in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht herangezogen. Der Hersteller beansprucht im Dossier, aufgrund der Verbesserung im ereignisfreien Überleben, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>
<p>Relevante Teile der nutzentragenden Evidenz in der Bewertung des IQWiG nicht berücksichtigt</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Bewertung des IQWiG relevante Endpunkte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht berücksichtigt wurden. Vor diesem Hintergrund muss die Abwägung zum Zusatznutzen kritisch hinterfragt werden, insbesondere auch aufgrund der gezeigten deutlichen Vorteile bei Rezidiven.</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u> <i>Symptomatik und Gesundheitszustand</i></p> <p>In der Studie KEYNOTE 522 wurde der Endpunkt Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KEYNOTE 522 mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala (VAS) erhoben.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier jeweils separate Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) für die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase vor und stellte die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline der jeweiligen Behandlungsphase sowie die Mittelwertsdifferenzen zwischen den Studienarmen dar. Zusätzlich wurden für jede Skala die Werte für bestimmte Zeitpunkte im Studienverlauf deskriptiv berichtet. Auswertungen über den gesamten Studienverlauf hatte der pharmazeutische Unternehmer nicht vorgelegt. Die getrennte Auswertung der neoadjuvanten und der adjuvanten Behandlungsphase ist jedoch nicht sachgerecht, da nur ein stark reduzierter, zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Anteil an Patientinnen und Patienten der ITT-Population in die Auswertung der adjuvanten Behandlungsphase einging. Dieser Anteil stellt eine durch die neoadjuvante Behandlung selektierte Teilpopulation dar, sodass nicht mehr von einem randomisierten Vergleich ausgegangen werden kann. Eine alleinige Betrachtung der neoadjuvanten Behandlungsphase wird für die Ableitung des Zusatznutzens nicht als sinnvoll erachtet, da keine Aussage über den gesamten zugelassenen Behandlungszeitraum möglich ist.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) über den Studienverlauf über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 vorgelegt.</p> <p>Die vorgelegten Analysen umfassen den Vergleich von Beginn der neoadjuvanten Behandlungsphase bis Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase. Daher können aus den vorgelegten Daten lediglich Aussagen über ca. 1 Jahr Behandlungsdauer und nicht über den</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesamten Studienverlauf bis 2 Jahre nach Randomisierung getroffen werden.</p> <p>Die vorgelegten Daten sind aus Sicht des IQWiG nicht interpretierbar. Grund hierfür sind die insgesamt stark sinkenden Rücklaufquoten der Fragebogen im Beobachtungsverlauf (zu Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase lediglich ca. 57 % im Interventionsarm bzw. 64 % im Kontrollarm). Insbesondere das Absinken der Rücklaufquoten zwischen der letzten Visite unter neoadjuvanter Behandlung (ca. 79 % im Interventionsarm bzw. 81 % im Kontrollarm) und der ersten Visite unter adjuvanter Behandlung (ca. 64 % im Interventionsarm bzw. 74 % im Kontrollarm) ist von besonderer Relevanz.</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich dem Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23</i></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier – wie oben für den Endpunkt Symptomatik dargelegt – jeweils separate Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) für die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase vor und stellte die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline der jeweiligen Behandlungsphase sowie die Mittelwertsdifferenzen zwischen den Studienarmen dar. Zusätzlich wurden für jede Skala die Werte für bestimmte Zeitpunkte im Studienverlauf deskriptiv berichtet. Auswertungen über den gesamten Studienverlauf hatte der pharmazeutische Unternehmer nicht vorgelegt. Eine getrennte Auswertung der neoadjuvanten und der adjuvanten Behandlungsphase ist jedoch – wie oben beschrieben – nicht sachgerecht.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) über den Studienverlauf über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 vorgelegt.</p> <p>Die vorgelegten Analysen umfassen – wie oben für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand dargelegt – den Vergleich von Beginn der neoadjuvanten Behandlungsphase bis Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase. Daher können aus den vorgelegten Daten lediglich Aussagen über ca. 1 Jahr Behandlungsdauer und nicht über den gesamten Studienverlauf bis 2 Jahre nach Randomisierung getroffen werden.</p> <p>Die hier vorgelegten Daten sind aus Sicht des IQWiG aus denselben Gründen wie oben für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand dargelegt nicht interpretierbar.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt Lebensqualität liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor.</p> <p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder des triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Betrachtung der Rezidive, operationalisiert über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Kategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und im Detail auch bei den spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil für den Endpunkte Rezidive gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant) in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder triple-negativen Mammakarzinoms</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt. <u>Patientenpopulation b)</u> Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
<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 Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligten darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</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:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	25.10.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab im neuen Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie (Vorgangsnummer 2022-07-01-D-830) IQWiG-Bericht – Nr. 1430, Dossierbewertung, Version 1.0, 29.09.2022
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Patientenrelevanz des Endpunktes EFS</p> <p>Die Roche Pharma AG begrüßt, dass der Endpunkt “Rezidive”, dargestellt über die “Rezidivrate” und das “Ereignisfreie Überleben”, in der Bewertung durch das IQWiG berücksichtigt werden. Rezidive, insbesondere eine lokale Progression, die eine (definitive) Operation verhindern, Fernmetastasen oder positive Resektionsränder bei der letzten Operation, markieren den Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation. Rezidive, wie bspw. Lokalrezidive oder zweite primäre Tumore, führen unmittelbar zu weiteren Therapieentscheidungen. Damit sind Rezidive insgesamt für den Patienten unmittelbar patientenrelevant.</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><i>Rezidive (Rezidivrate und ereignisfreies Überleben)</i></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none">– lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert– lokale Progression, die eine Operation verhindert– positiver Resektionsrand bei der letzten Operation– Lokalrezidiv– Fernrezidiv– Fernmetastasen– zweiter primärer Tumor– Tod unabhängig von der Ursache <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sowohl in der Rezidivrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt.</p>

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)
S. 40ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Berücksichtigung der pathologischen Komplettremission (pCR) (definiert als ypT0/Tis ypNO) als patientenrelevanten Endpunkt</p> <p>Wie bereits in vorherigen Verfahren berücksichtigt das IQWiG pCR nicht als patientenrelevanten Endpunkt (1-2).</p> <p>Das Erreichen einer pCR ist aus Sicht der Roche Pharma AG für den Patienten besonders relevant: Die pCR hat einen hohen prognostischen Stellenwert (REF) und ist mit dem ereignisfreien Überleben (EFS) und dem Gesamtüberleben (OS) assoziiert (3-8).</p> <p>Die pCR beschreibt die Abwesenheit von Tumorzellen im resezierten Brustgewebe und/ oder den Lymphknoten. Durch das vollständige Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie wird die Chance auf dauerhafte Abwesenheit von Tumorzellen erhöht und das Risiko zur Entwicklung von Rezidiven verringert. Jedes verhinderte Rezidiv ist eine Chance für die Patienten auf ein Überleben ohne Wiederauftreten der Krebserkrankung. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit und Heilung drastisch. Eine durch die Zugabe von Pembrolizumab zur Chemotherapie erzielte statistisch signifikante Vorteil in der pathologischen Komplettremission ist daher unmittelbar patientenrelevant.</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><i>Pathologische Komplettremission (pCR)</i></p> <p>Der Endpunkt pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypNO) ist einer der beiden co-primären Endpunkte in der Studie KEYNOTE 522 und wurde in der Studie definiert als der Anteil der Patienten, bei denen keine invasiven Tumorzellen im Resektat aus der Brust und den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden.</p> <p>Für den Endpunkt pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Aus der S3-Leitlinie sowie aus den Stellungnahmen der klinischen Experten geht zwar hervor, dass im Falle einer pathologischen Komplettremission von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden kann, jedoch gibt es bisher keine belastbaren Daten auf Studienebene, die zeigen, dass Unterschiede bezüglich der pCR-Rate zwischen den Studienarmen auch Unterschiede hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens zuverlässig vorhersagen. Insgesamt stellt die pCR derzeit keinen validen Surrogatendpunkt für</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)
	Vorgeschlagene Änderung: Die pCR sollte als patientenrelevanter Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie im Rahmen der Studie KEYNOTE 522 berücksichtigt werden.	patientenrelevante Endpunkte dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier auch keine Nachweise für eine Validierung des Surrogatendpunkts vorgelegt. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte - Nr. 1430 Auftrag A22-63 Version: 1.0; 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, neoadjuvant): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte - Nr. 1093 Auftrag A21-10 Version: 1.0; 2021.
3. Biswas T, Efid JT, Prasad S, Jindal C, Walker PR. The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple negative breast cancer. *Oncotarget*; 8(68):112712–9, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.22521.
4. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*; 26(12):2838–48, 2020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
5. Minckwitz G von, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*; 30(15):1796–804, 2012. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*; 384(9938):164–72, 2014. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62422-8.
7. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al., Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO // Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. Annals of Oncology*; 30(8):1194–220, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
8. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Stand 2021. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf [aufgerufen am: 21.03.2022].

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

Datum	25. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Pembrolizumab
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren zur Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC). Pembrolizumab ist in Kombination mit Chemotherapie zugelassen zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des TNBC im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko oder im lokal fortgeschrittenen Stadium. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. 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="165 975 1375 1386"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 975 367 1082"></th> <th data-bbox="367 975 660 1082">G-BA</th> <th colspan="2" data-bbox="660 975 1025 1082">Pharmazeutisches Unternehmen</th> <th colspan="2" data-bbox="1025 975 1375 1082">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="165 1082 367 1241">Subpopulationen</th> <th data-bbox="367 1082 660 1241">ZVT</th> <th data-bbox="660 1082 862 1241">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="862 1082 1025 1241">Ergebnissicherheit</th> <th data-bbox="1025 1082 1227 1241">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1227 1082 1375 1241">Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1241 367 1386">-</td> <td data-bbox="367 1241 660 1386">Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur</td> <td data-bbox="660 1241 862 1386">beträchtlich</td> <td data-bbox="862 1241 1025 1386">Hinweis</td> <td data-bbox="1025 1241 1227 1386">nicht belegt</td> <td data-bbox="1227 1241 1375 1386">-</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>
	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-														

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	neoadjuvanten Therapie, gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation				
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. • Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Chemotherapie + Pembrolizumab vs Chemotherapie in der neoadjuvanten Therapie des TNBC bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE 522. Basis des Dossiers ist der Datenschnitt vom März 2021. Aktuellere Daten aus dem Datenschnitt vom März 2022 liegen nicht vor. • Hohes Rezidivrisiko wurde definiert durch die klinischen Stadien T1c N1–2 oder T2–4 N0–2. • Die Kombination von Chemotherapie mit Pembrolizumab führte gegenüber Chemotherapie zur signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen und zu einer signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit 					

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde nicht signifikant verlängert, allerdings war die Rate von Ereignissen (erfreulicherweise) zum Zeitpunkt der Auswertung niedrig.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 war im Pembrolizumab-Arm leicht gegenüber dem Kontrollarm erhöht. Die Rate von Therapieabbrüchen war fast doppelt so hoch und lag bei 29,9%. Das zusätzliche Nebenwirkungsspektrum entsprach dem Profil der Immuncheckpoint-Inhibitoren. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). • Im IQWiG-Bericht wurden die Nebenwirkungen gegenüber dem Nutzen des ereignisfreien Überlebens aufgerechnet. Der Bericht wurde ohne die Beteiligung von Pat. erstellt. In der Versorgung obliegt die Entscheidung über die Einleitung einer neoadjuvanten und adjuvanten Therapie den Pat. als Ergebnis der partizipativen Entscheidungsfindung. <p>Die Daten etablieren die Kombination von Chemotherapie und Pembrolizumab als neuen Standard in der neoadjuvanten Therapie von Pat. mit TNBC und hohem Rezidivrisiko.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 67.500 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 30% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in prognostisch relevante und für die Therapie prädiktive Subtypen. Die Therapie im frühen Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Patientin [2-4].	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Das TNBC macht 15-20% der neu diagnostizierten Erkrankungen aus. Es hat eine signifikant schlechtere Prognose als das Hormonrezeptor-positive und als das HER2-positive Mammakarzinom [2-4]. Deshalb fokussieren viele Studien zum Einsatz neuer Therapieansätze auf das triple-negative Mammakarzinom. Zum Einsatz der neoadjuvanten und der post-neoadjuvanten Therapie liegt eine aktuelle Evaluierung der Evidenz seitens der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie vor [2].</p> <p>Eine neoadjuvante Therapie hat gegenüber einer adjuvanten Therapie mit dem gleichen Schema verschiedene Vorteile. Bei Pat. mit TNBC kann im Falle einer pathologischen Komplettremission (pCR) von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden [5, 6]. Die neoadjuvante Therapie erlaubt eine risikoadaptierte Steuerung der adjuvanten Therapie.</p> <p>Eine neoadjuvante Therapie ist indiziert, wenn die gleiche postoperative adjuvante Therapie indiziert ist. Bei Pat. mit TNBC kann im Falle einer pathologischen Komplettremission (pCR) von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden [5, 6]. Die neoadjuvante Therapie erlaubt eine risikoadaptierte Steuerung der adjuvanten Therapie.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die neoadjuvante Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten und über mindestens 6 Zyklen durchgeführt werden. Offen ist die Wahl des Taxans. Hinweise aus klinischen Studien deuten auf eine höhere Wirksamkeit von nabPaclitaxel hin. Diese Zubereitung ist allerdings für die neoadjuvante Therapie nicht zugelassen.</p> <p>Der Einsatz von Platinderivaten in der neoadjuvanten Therapie erhöht die Rate kompletter Remissionen [7]. Bei Pat. mit $\geq T2$ oder N+ wird auch das ereignisfreie Überleben verlängert [8, 9]. Der Einsatz von Carboplatin erhöht die hämatologische Toxizität.</p> <p>Die neoadjuvante Chemotherapie beim TNBC erlaubt zudem über das Erkennen von therapieresistenten Tumoranteilen (non-pCR) schon zum Zeitpunkt der Operation (sog. „in-vivo Sensitivitätstestung“) die Entscheidung über eine Therapieeskalation.</p> <p>Pembrolizumab gehört zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Beim TNBC ist es seit Oktober 2021 in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierten, nicht resezierbaren oder metastasierten TNBC mit PD -L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) zugelassen, wenn keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung gegeben wurde.</p> <p>Aktuelle Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit TNBC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Systemische neoadjuvante und adjuvant Therapie mit Pembrolizumab beim lokal fortgeschrittenen oder beim frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko</i></p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ²	EFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	
KEYNOTE 522, Schmid, 2022 [11], Dossier	Lokal fortgeschritten, früh, hohes Rezidivrisiko	Neoadjuvant: Chemotherapie + Placebo Adjuvant: Placebo	Neoadjuvant: Chemotherapie + Pembrolizumab Adjuvant: Pembrolizumab	1174	55,6 vs 63,0 1,13 p = 0,016	n.e. vs n.e. ⁶ 0,63 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,72 p = 0,065	
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² cPR – Rate pathohistologischer Komplettremissionen; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ EFÜ – Ereignisfreies Überleben, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;</p> <p>Pembrolizumab wurde im Juli 2021 von der FDA und im April 2022 für die EU in dieser Indikation zugelassen.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext 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 Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-4].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 522, eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Chemotherapie vs Chemotherapie + Pembrolizumab. Die Chemotherapie bestand aus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel (80 mg/m² i.v. an Tag 1, 8, und 15) plus Carboplatin (AUC gesteuert) <p>A. gefolgt von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doxorubicin (60 mg/m²) oder Epirubicin (90 mg/m²) plus Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. an Tag 1 	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder des triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Pembrolizumab-Arms. Ein Mann wurde in die Studie aufgenommen.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].</p> <p>Das Dossier beruht auf dem Datenschnitt vom 23. März 2021.</p>	<p><u>Patientenpopulation b)</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit einer malignen Erkrankung. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Allerdings waren erst 135 Ereignisse bei den 1174 Pat. eingetreten. Die Kaplan-Meier-Analyse deutet auf eine Trennung der Überlebenskurven nach etwa 27 Monaten hin.</p> <p>Daten der 4. Interimsanalyse vom 23. März 2022 sind im Dossier nicht enthalten.</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 80 Patienten (10,2 %) im Interventionsarm und 55 Patienten (14,1 %) im Vergleichsarm verstorben.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</p> <p>Die ereignisfreie Überlebenszeit war einer der beiden primären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Auswertung zeigt eine signifikante Verbesserung mit einer HR von 0,63 und einem $p < 0,0001$. Der Median der ereignisfreien Überlebenszeit wurde bisher nicht erreicht.</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u> <i>Rezidive (Rezidivrate und ereignisfreies Überleben)</i></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> – lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert – lokale Progression, die eine Operation verhindert

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none">- positiver Resektionsrand bei der letzten Operation- Lokalrezidiv- Fernrezidiv- Fernmetastasen- zweiter primärer Tumor- Tod unabhängig von der Ursache <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.</p> <p>Sowohl in der Rezidivrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt.
	<p>4. 3. 2. 2. Rate kompletter Remissionen (pathologische Komplettremissionen)</p> <p>Die Rate pathologischer Komplettremissionen nach der neoadjuvanten Therapie war einer der primären Studienendpunkte. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Pembrolizumab-Arms mit 63,0 vs 55,6%.</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u> <i>Pathologische Komplettremission (pCR)</i></p> <p>Der Endpunkt pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) ist einer der beiden co-primären Endpunkte in der Studie KEYNOTE 522 und wurde in der Studie definiert als der Anteil der Patienten, bei denen keine invasiven Tumorzellen im Resektat aus der Brust und den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden.</p> <p>Für den Endpunkt pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aus der S3-Leitlinie sowie aus den Stellungnahmen der klinischen Experten geht zwar hervor, dass im Falle einer pathologischen Komplettremission von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden kann, jedoch gibt es bisher keine belastbaren Daten auf Studienebene, die zeigen, dass Unterschiede bezüglich der pCR-Rate zwischen den Studienarmen auch Unterschiede hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens zuverlässig vorhersagen. Insgesamt stellt die pCR derzeit keinen validen Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier auch keine Nachweise für eine Validierung des Surrogatendpunkts vorgelegt.</p> <p>Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels der validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><i>Symptomatik und Gesundheitszustand</i></p> <p>In der Studie KEYNOTE 522 wurde der Endpunkt Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben. Der</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhoben. Hier zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.	<p>Gesundheitszustand wurde in der Studie KEYNOTE 522 mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala (VAS) erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier jeweils separate Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) für die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase vor und stellte die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline der jeweiligen Behandlungsphase sowie die Mittelwertsdifferenzen zwischen den Studienarmen dar. Zusätzlich wurden für jede Skala die Werte für bestimmte Zeitpunkte im Studienverlauf deskriptiv berichtet. Auswertungen über den gesamten Studienverlauf hatte der pharmazeutische Unternehmer nicht vorgelegt. Die getrennte Auswertung der neoadjuvanten und der adjuvanten Behandlungsphase ist jedoch nicht sachgerecht, da nur ein stark reduzierter, zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlicher Anteil an Patientinnen und Patienten der ITT-Population in die Auswertung der adjuvanten Behandlungsphase einging. Dieser Anteil stellt eine durch die neoadjuvante Behandlung selektierte Teilpopulation dar, sodass nicht mehr von einem</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>randomisierten Vergleich ausgegangen werden kann. Eine alleinige Betrachtung der neoadjuvanten Behandlungsphase wird für die Ableitung des Zusatznutzens nicht als sinnvoll erachtet, da keine Aussage über den gesamten zugelassenen Behandlungszeitraum möglich ist.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) über den Studienverlauf über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 vorgelegt.</p> <p>Die vorgelegten Analysen umfassen den Vergleich von Beginn der neoadjuvanten Behandlungsphase bis Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase. Daher können aus den vorgelegten Daten lediglich Aussagen über ca. 1 Jahr Behandlungsdauer und nicht über den gesamten Studienverlauf bis 2 Jahre nach Randomisierung getroffen werden.</p> <p>Die vorgelegten Daten sind aus Sicht des IQWiG nicht interpretierbar. Grund hierfür sind die insgesamt stark sinkenden Rücklaufquoten der Fragebogen im Beobachtungsverlauf (zu Woche 24</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der adjuvanten Behandlungsphase lediglich ca. 57 % im Interventionsarm bzw. 64 % im Kontrollarm). Insbesondere das Absinken der Rücklaufquoten zwischen der letzten Visite unter neoadjuvanter Behandlung (ca. 79 % im Interventionsarm bzw. 81 % im Kontrollarm) und der ersten Visite unter adjuvanter Behandlung (ca. 64 % im Interventionsarm bzw. 74 % im Kontrollarm) ist von besonderer Relevanz.</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich dem Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier – wie oben für den Endpunkt Symptomatik dargelegt – jeweils separate Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) für die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase vor und stellte die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline der jeweiligen Behandlungsphase sowie die Mittelwertsdifferenzen zwischen den Studienarmen dar. Zusätzlich wurden für jede Skala die Werte für bestimmte Zeitpunkte im Studienverlauf deskriptiv berichtet. Auswertungen über den gesamten Studienverlauf hatte der pharmazeutische Unternehmer nicht vorgelegt. Eine getrennte Auswertung der neoadjuvanten und der adjuvanten Behandlungsphase ist jedoch – wie oben beschrieben – nicht sachgerecht.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) über den Studienverlauf über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 vorgelegt.</p> <p>Die vorgelegten Analysen umfassen – wie oben für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand dargelegt – den Vergleich von Beginn der neoadjuvanten Behandlungsphase bis Woche 24 der adjuvanten Behandlungsphase. Daher können aus den vorgelegten Daten lediglich Aussagen über ca. 1 Jahr Behandlungsdauer und nicht über den gesamten Studienverlauf bis 2 Jahre nach Randomisierung getroffen werden.</p> <p>Die hier vorgelegten Daten sind aus Sicht des IQWiG aus denselben Gründen wie oben für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand dargelegt nicht interpretierbar.</p> <p>Für den Endpunkt Lebensqualität liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag mit 77,1 vs 73,3% etwas höher im Pembrolizumab- als im Kontrollarm. Die meisten Ereignisse traten in der neoadjuvanten Therapiephase auf, nicht während der adjuvanten Therapie.</p> <p>Schwere, Therapie-bezogene unerwünschte Ereignisse, die häufiger im Pembrolizumab- als im Kontrollarm auftraten, waren Fieber (28,2%), Hypothyreose (15,1%), Diarrhoe (40,6%), Exanthem (29,9%), Appetitlosigkeit (22,7%) und Hypokaliämie (11,2%).</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen lag im Pembrolizumab-Arm bei 29,9 vs 15,4% im Kontrollarm.</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE insgesamt ein Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Bei Pat. mit Erstdiagnose eines TNBC im frühen oder lokal fortgeschrittenen Stadium ist das Rezidivrisiko abhängig vom Risikostatus bei Erstdiagnose. Klinisch relevante Faktoren sind vor allem die Tumorgröße und der Nodalstatus. Bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko besteht ein hoher medizinischer Bedarf.</p> <p>Pembrolizumab gehört zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Deren Wirksamkeit bei Pat. mit TNBC in der metastasierten Situation war bereits Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA. Bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression wurde der Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Basierend auf den Daten in der metastasierten Situation wurden und werden Immuncheckpoint-Inhibitoren jetzt in der frühen Therapie evaluiert. Die hier in der frühen Nutzenbewertung diskutierten Ergebnisse von Pembrolizumab werden von einer aktuell publizierten, randomisierten Phase-II-Studie aus Deutschland zum Einsatz von Durvalumab in Kombination mit nabPaclitaxel unterstützt [13].</p> <p>Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder des triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Endpunkte der Wirksamkeit</u></p> <p>Pembrolizumab führte gegenüber Chemotherapie zur signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verbessert – allerdings bleiben hier die weiteren Auswertungen der aktuell noch recht frühen Daten abzuwarten. Die Rate pathologischer Komplettremissionen wurde signifikant erhöht, numerisch ist der Unterschied nicht sehr groß.</p> <p>Der aus unserer Sicht entscheidende Parameter ist das ereignisfreie Überleben. Die meisten Ereignisse in KEYNOTE 522 waren Fernmetastasen. Da wir im Stadium der Fernmetastasierung nicht mehr von einem kurativen Therapieziel ausgehen, ist das ereignisfreie Überleben die Voraussetzung für eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungsrate von unerwünschten Ereignissen im CTCAE Grad 3/4 war im Pembrolizumab-Arm nur leicht erhöht, fast verdoppelt war aber die Rate von Therapieabbrüchen. Trotz dieser hohen Rate wurde der positive Effekt von Pembrolizumab auf das ereignisfreie Überleben nicht aufgehoben.</p>	<p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Betrachtung der Rezidive, operationalisiert über die Rezidivrate und das ereignisfreie Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Für die Kategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Risikofaktoren</u></p> <p>Die Subgruppenanalysen haben keine belastbaren Ergebnisse gezeigt, ob und welche Pat. bevorzugt behandelt oder nicht behandelt werden sollten. Der PD-L1 Status ist kein prädiktiver Faktor in dieser Situation.</p> <p>Die Daten etablieren die Kombination von Chemotherapie und Pembrolizumab als neuen Standard in der neoadjuvanten Therapie von Pat. mit TNBC und hohem Rezidivrisiko.</p>	<p>(neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und im Detail auch bei den spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.</p> <p>Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil für den Endpunkte Rezidive gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		beobachtendem Abwarten (adjuvant) in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, triple-negativen Mammakarzinoms oder triple-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt. <u>Patientenpopulation b)</u> Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends: 13. 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 2022. 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. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
4. Onkopedia: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E et al.: Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 125:145-156, 2011. DOI: [10.1007/s10549-010-1228-x](https://doi.org/10.1007/s10549-010-1228-x)
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al.: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384(9938):164–72, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
7. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al.: Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018; **29**(7): 1497–1508. DOI: [10.1093/annonc/mdy127](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy127)
8. Loibl S, Weber KE, Timms KM et al.: Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 29:2141-2347, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy460](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy460)
9. Sikov W, Berry D, Perou C et al.: Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 33:13-21, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.57.0572](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.0572)
10. 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. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9)

11. Schmid P, Cortes J, Dent R et al.: Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. NEJM 386:556-567, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2112651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651)
12. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-285-1>
13. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J et al.: Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. Ann Oncol Aug 9, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.07.1940](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1940)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pembrolizumab (D-830)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. November 2022

von 10:00 Uhr bis 10:57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Gau

Frau Dr. Gerstner

Frau Rettelbach

Herr Dr. Strueß

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Sommerfeld

Frau Dr. Schulz

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

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Benzinger

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

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS):**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

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 wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet, Bewertung nach § 35 a. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme, als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca und Roche Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie sowie die Deutsche Gesellschaft für Senologie. Als Verband hat der vfa eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein: Frau Gau, Frau Dr. Gerstner, Frau Rettelbach und Herr Dr. Struß, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Dr. Schmidt, für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, für Astra Herr Dr. Sommerfeld und Frau Dr. Schulz, für Roche Frau Dr. Berning und Frau Dr. Benzinger sowie Herr Dr. Rasch für den vfa.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, bezogen auf die Dossierbewertung und das neue Anwendungsgebiet einzuführen. Danach machen wir die muntere Frage- und Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Rettelbach, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank, dass wir an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen können. Ich möchte Ihnen zunächst meine Kollegen vorstellen: Das ist zum einen Frau Gau, HTA, die das Dossier erstellt hat, dann Frau Gerstner, die zuständige Managerin Market Access, und Herr Struß, der für dieses Anwendungsgebiet zuständige Kollege von Medical Affairs. Mein Name ist Anja Rettelbach, ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Pembrolizumab ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt. Ein zugrunde liegender Brustkrebs ist bei Frauen in Deutschland die häufigste Todesursache unter den Krebssterbefällen, und 10 bis 20 Prozent der jährlichen Neudiagnosen machen dieses triple-negative Mammakarzinom, kurz TNBC genannt, aus.

Betrachtet man die unter 50-jährigen Patientinnen, so sind mehr als die Hälfte der Neudiagnosen triple-negative Tumoren. Es handelt sich hierbei also um eine vergleichbar junge Patientenpopulation, und innerhalb der Brustkrebserkrankungen stellt der triple-negative Brustkrebs eine Entität mit schlechter Prognose und aggressivem Verlauf dar. Sonst erfolgreich genutzte Ansatzpunkte einer Tumortherapie stehen nicht zur Verfügung.

Die Zulassung sowie die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet stützen sich auf die klinischen Daten des 4. Datenschnitts der randomisierten placebokontrollierten doppelblinden multizentrischen Phase-III-Studie KEYNOTE 522. Dieser 4. Datenschnitt ist sowohl die letztverfügbare als auch valide Evidenz; denn eine zusätzliche formale Testung gefährdet die Integrität der klinischen Studie und verbietet sich daher. Eine nur für ein unabhängiges Komitee erfolgte Auswertung ist nicht als verfügbare Analyse zu werten, und dies entspricht dem Standardvorgehen in klinischen

Studien. Das Dossier ist damit inhaltlich vollständig, und die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis des 4. Datenschnitts ist ohne Einschränkung möglich.

Die in dieser Studie gewählten Therapieregime entsprechen dem Standard gemäß der aktuellen Leitlinienempfehlungen und vor allem – das möchte ich betonen – der Versorgungsrealität in Deutschland und stellen somit eine adäquate Umsetzung der zVT dar. Gerade bei diesen oft jungen Patientinnen mit einer an sich hohen Lebenserwartung hat eine vollständige Heilung eine besondere Relevanz. Daher ist die Vermeidung des Auftretens eines Rezidivs entscheidend; denn oft führen sie unweigerlich zum Tod.

Der somit für diese Patientinnen essenzielle patientenrelevante Endpunkt ereignisfreies Überleben ist hochsignifikant zugunsten einer Therapie mit Pembrolizumab. Auch das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Pembrolizumab ist ein bekanntes und verträgliches Medikament, bei dem die Therapeuten auf einen breiten Erfahrungsschatz zum Therapiemanagement zurückgreifen können. Die Daten der KEYNOTE 522-Studie, insbesondere mit Blick auf das ereignisfreie Überleben, zeigen, dass diese neue Therapie im perioperativen Setting eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption für die Patientinnen mit Hochrisiko-TNBC im Frühstadium ist.

Daher ergibt sich für MSD in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des TNBC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Rettelbach. – Zur Frage des 5. Datenschnittes haben Sie schon Stellung genommen. Darauf können wir gleich noch einmal zurückkommen. Meine beiden ersten Fragen gehen an die Kliniker und betreffen das in der KEYNOTE 522 in der neoadjuvanten Therapiesituation eingesetzte Therapieschema. Hier hatten wir zum einen das Chemotherapieschema Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid. Für mich wäre sehr interessant, ob und inwieweit Sie dieses Therapieschema für alle Patienten in dieser neoadjuvanten Therapiesituation gleichermaßen für geeignet ansehen und nach welchen Kriterien in der vorliegenden Therapiesituation die Therapieentscheidung für ein konkretes Schema getroffen wird.

Als besondere Spezialität kommt hier hinzu, dass Carboplatin und Paclitaxel – das hat Frau Rettelbach erwähnt – eingesetzt werden. Beide Wirkstoffe sind jedoch für die neoadjuvante Therapie des triple-negativen Mamma-Ca nicht zugelassen. Wir alle wissen, dass der Einsatz von Carboplatin von der EMA sowie in den Leitlinien sehr kontrovers diskutiert wird. Der Einsatz von Paclitaxel wird in den Leitlinien zwar empfohlen, jedoch in abweichender Dosierung und Frequenz der Gabe.

Deshalb wäre von Interesse – das ist die zweite Frage –, inwieweit diese beiden in der Studie eingesetzten Therapien aus Ihrer Sicht eine geeignete Vergleichstherapie darstellen, unbeschadet des Zulassungsstatus. Wer könnte, möchte dazu etwas sagen? – Ich habe als erstes Herrn Schmidt und als zweites Herrn Hartkopf. Herr Professor Schmidt, bitte.

Herr Prof Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank. – Das ist eine berechtigte Frage. Tatsächlich ist die in der Studie verwendete Standardtherapie eine bereits vor Durchführung gewisser Studien durchgeführte Therapie, die man durchaus – Zulassungsstatus hin oder her – als Standard akzeptieren und werten kann. Das ist tatsächlich die Therapie, die ich einer Patientin außerhalb der Studie, wenn sie, aus welchem Grund auch immer, nicht in der Studie behandelt werden kann, empfehlen würde. Paclitaxel auf wöchentlicher Basis – dazu gibt es eine wirklich ausreichende Evidenz, nicht nur in der metastasierten, sondern auch in der frühen Situation, dass da die Effektivität etwas höher ist als bei den konventionellen und so zugelassenen Paclitaxel auf dreiwöchentlicher Basis.

Auf der anderen Seite hat Paclitaxel, glaube ich, seit 20 Jahren kein Patent mehr. Von daher ist es nun evident, dass der pharmazeutische Unternehmer damals letztendlich kein Interesse daran hatte, für teures Geld eine Zulassungsstudie für etwas zu machen, das in der Klinik ohnehin umgesetzt wird.

Ähnlich ist es mit Carboplatin. Da gibt es auch eine sehr ausgiebige Evidenz, dass gerade beim triple-negativen Mammakarzinom Carboplatin einen echten Mehrwert für die Patienten bietet, auch in dieser Dosierung. Man kann sich streiten, ob man das wöchentlich oder dreiwöchentlich macht. Das ist ein wenig Geschmackssache des Therapeuten oder der Therapeutin, wenn man so will, dass das aber trotzdem eine hocheffektive Therapie und damit in dieser kurativen Situation der jüngeren Hochrisikogruppe das Optimum ist, das man den Patienten anbieten kann. Das ist vom klinischen Standpunkt außer Frage. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Frau Professor Lüftner schreibt: Dem ist nichts hinzuzufügen. Ich schließe mich allumfänglich an. – Damit wir das auch protokolliert haben. Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof Dr. Hartkopf (DGS): Das sehe ich genauso. Ich schließe mich dem an, was Professor Schmidt gesagt hat. Dem ist nichts hinzuzufügen. Vielleicht ergänzend noch eine Sache: Ich kenne Paclitaxel als dreiwöchentliche Gabe aus meiner klinischen Praxis gar nicht mehr. Seitdem ich gynäkologische Onkologie mache, setzen wir es nur noch wöchentlich ein. Dieses andere Schema habe ich nicht mehr kennengelernt. Professor Schmidt hat schon alles gesagt. Wir setzen das in der Situation auch standardmäßig ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Frau Müller Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich will hier einmal einhaken oder nachfragen. Sie haben sehr deutlich gesagt, dass das im Komparatorarm eingesetzte Schema für Sie der Standard wäre, den Sie üblicherweise, wenn verträglich, empfehlen würden. Ich habe eine Nachfrage speziell an die DGHO. Die DGHO ist in ihrer Stellungnahme darauf eingegangen, Platin macht eine höhere Rate an Komplettremissionen, hat aber hämatologisch eine etwas höhere Toxizität. Sie sind darauf eingegangen, dass die pCR, die wir vonseiten des G-BA bisher nicht als einzelnen Endpunkt anerkannt haben, gerade beim triple negative breast cancer, wenn ich das richtig verstanden habe, mit einer sehr günstigen Langzeitprognose speziell bezüglich des Gesamtüberlebens einherging. Das wäre die Ratio für den Einsatz. Können Sie zu dieser speziellen Therapiesituation noch etwas ausführen, vielleicht auch, welche Evidenz Sie dafür heranziehen?

Die letzte Frage – das habe ich schon angedeutet – ist, ob diese Relevanz von pCR primär Ihre Auffassung beim triple negative breast cancer ist, oder ob das aus Ihrer Sicht auch auf andere Mammakarzinomtypen zutreffen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Schmidt hat die Hand gehoben, danach Herr Professor Wörmann. Frau Lüftner hat den Körper bewegt. Ich weiß nicht, ob das eine Wortmeldung ist. Aber nein, sie wehrt heftig ab. Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof Dr. Schmidt (DGGG): Ganz kurz: Ich will mich nicht mit fremden Federn schmücken. Ich bin kein Hämatonkologe. Nichtsdestotrotz ist das ein wesentlicher Aspekt, der für uns als Organonkologen immer von Bedeutung ist. Die Wertigkeit von pCR ist seit vielen Jahren gerade in Deutschland hin und her und hin diskutiert worden. Wir haben zahlreiche große Studien, wir haben Metaanalysen, die zeigen, dass gerade beim triple-negativen und auch beim HER2-positiven Mammakarzinom die pCR ein sehr guter Prädiktor für das verbesserte Gesamtüberleben ist. Das heißt banal: Je höher die pCR, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientin keinen Rückfall bekommt und vor allen Dingen nicht am Mammakarzinom stirbt.

Beim luminalen, also beim Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinom – das sind die häufigsten – kann man durchaus kritisch diskutieren, ob die pCR wirklich diesen Stellenwert

hat. Aber triple-negativ – in diesem Beispiel gibt es so viel Evidenz dafür, dass das ein sehr guter Surrogatparameter ist. Das dürfte aus meiner Sicht gesichert sein. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wenn man von anderen Fachgesellschaften die eigene Argumentation übernimmt, hat man ziemlich viel richtig. Insofern ist das für mich jetzt eine höchst angenehme Situation. Der Punkt ist genau der, der gerade gemacht wurde. Der kritische Punkt ist, inwieweit die pCR mit dem Gesamtoutcome korreliert. – Das ist der erste Punkt. Der zweite Punkt ist: Beim Mammakarzinom ist relevant, inwieweit eine Nicht-pCR die nachkommende Therapie steuern kann. Auch das ist ein kritischer Punkt. Da gab es die Differenzierung, dass wir beim luminalen nicht so sicher sind, aber hier sehen wir, dass die pCR für das steuernd ist, was als Therapie hinterher kommt.

Wenn Sie das als Gelegenheit nutzen würden, pCR einen höheren Stellenwert in der Bewertung des G-BA zukommen zu lassen, wären wir dafür nicht undankbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Sie kommen am Montagmorgen schon mit Bitten, die im harmlosen Gewand geäußert sind, von denen Sie wissen, dass Sie hier tiefere Diskussionen verursachen. Aber wir nehmen das zur Kenntnis, vor allen Dingen, dass Sie nicht undankbar wären, wenn es so wäre. – Frau Lüftner, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde mich an die Seite von Herrn Wörmann stellen und wollte das Gleiche sagen, dass wir auch einmal die Non-pCR betrachten müssen. Die zieht für die Patientinnen nicht nur einen Überlebensnachteil nach sich und das, obwohl wir sie einer weiteren Therapie zuführen müssen, denn die Non-pCR bei der triple-negativen Patientin hat zur Konsequenz, dass sie mindestens noch einmal 24 Wochen Capecitabine erhalten muss, damit wir noch etwas herausholen. Das heißt, in Gänze sprechen wir darüber, ob die pCR eine weitere Deeskalation möglich macht. Alle Studien – und das kann ich nur unterstützen – zeigen die hohe Bedeutung der pCR für das Outcome der Patientinnen. Ich wünsche mir am Montagmorgen auch eine höhere Wertung der pCR.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank. – Herr Vervölgyi, Sie werden das jetzt ein wenig dämpfen.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zur Evidenz der pCR. In der S3-Leitlinie steht, dass die pCR-Rate derzeit keinen validen Surrogatendpunkt darstellt. Bezieht sich das auf Nicht-TNBC, oder wie ist das zu verstehen? Das Zweite ist: Die bisherige Evidenz, die wir zur pCR gesehen haben, bezog sich – und das ist das, was Sie in Ihren Ausführungen andeuten – auf die individuelle Korrelation zwischen pCR und dem verbesserten Outcome Überleben und den Rezidiven. Die Frage ist: Was wir eigentlich brauchen, um das als Surrogatendpunkt zu validieren, wären Korrelationen von Effekten. Gibt es Studien dazu, und können Sie die nennen, welche das sind, in denen die Therapieeffekte zwischen pCR und dem OS gezeigt sind? Die habe ich bisher noch nicht gesehen.

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

Herr Prof Dr. Schmidt (DGGG): Das ist ein wesentlicher Punkt. Ich gebe Ihnen absolut Recht. Wir haben gerade beim triple-negativen und auch beim HER2-positiven eine gute Evidenz, dass es letzten Endes bei der einzelnen Patientin sinnvoll ist. Aber – und das ist das, was Sie anmerken – Sie sprechen an, dass die Korrelation auf Studienebene betrachtet nicht so ganz eindeutig ist. Ich denke, darin spiegelt sich das angesprochene Statement aus der S3-Leitlinie, dass man das nicht eins zu eins über Studien hinweg als Surrogatparameter akzeptieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Möchte jemand ergänzen? – Ich sehe keinen. Weitere Fragen, bitte. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die ausführliche Diskussion. Die Relevanz von pCR war mir wichtig. Ich habe mitgenommen, dass Sie die Relevanz beim triple-negative und HER2-positive

breast cancer als höher einschätzen als insgesamt beim Mammakarzinom. Möglicherweise sieht man da früher etwas als beim Hormonrezeptor-positiven. Das weiß ich aber nicht. Was ich aber vor allem mitgenommen habe: Allerdings haben Sie das auf Einzelpatientenebene, nicht im Gruppenvergleich auf Therapieeffekte gezeigt, wenn da etwas käme – deshalb habe ich nachgefragt – an Evidenz in Zukunft. Das wäre äußerst wünschenswert. Dann wären wir sehr dankbar.

Ich habe auch mitgenommen, dass es ein relevanter Parameter zur Therapiesteuerung ist. Hier war das zusammen mit EFS coprimärer Endpunkt. Non-pCR führt dann zu einer wesentlich intensiveren Therapie.

Ich habe eine weitere Frage, und zwar dieses Mal an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme zu den PROs die Constrained longitudinal data analysis cLDA-Analysen über beide Behandlungsphasen nachgereicht. Zuerst hatten Sie das separat nach neoadjuvanter und adjuvanter Phase eingereicht, was das IQWiG für nicht verwertbar hielt. Ich kenne diese Analysen nicht. Mir sind die bisher noch nicht untergekommen. Es sind Mittelwertsdifferenzen. Das habe ich erkannt. Könnten Sie kurz etwas dazu sagen, welche Art von Auswertung das ist und wie sich das von anderen Methodiken der Mittelwertsdifferenzermittlung unterscheidet, einfach interessehalber, damit man das einordnen kann.

Die zweite Frage ist: Sie wissen, dass wir Mittelwertsdifferenzen heranziehen, aber in der Regel, wenn es sinnvoll machbar ist aufgrund der Applikation der Studienmedikation, der Responderanalysen, die auch das IQWiG präferieren würde, also Responderanalysen und dann der Vergleich auf Einzelpatientenebene. Vielleicht noch ein Wort dazu, weshalb Sie sich hier für Mittelwertsdifferenzen entschieden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Zur Beantwortung hat sich Frau Gau gemeldet. Danach hat Frau Teupen das Fragerecht. Bitte schön, Frau Gau.

Frau Gau (MSD): Ich würde den zweiten Teil vorziehen. Sie haben die Rücklaufquoten gesehen. Wir sehen im frühen Stadium zu einem Zeitpunkt, an dem die Rücklaufquoten noch hoch sind, noch nicht das Interesse für eine Responderanalyse, weil wir die Patientinnen langfristig untersuchen und schauen wollen, ob es ihnen nach der Therapie gut geht. Dann sind die Rücklaufquoten naturgemäß etwas niedriger.

Die cLDA-Analyse ist eine Methode, um Mittelwertsunterschiede zu schätzen. Das haben Sie völlig richtig festgestellt. Fokussiert auf den letzten Zeitpunkt zieht diese aber alle Zeitpunkte heran und erfüllt von daher aus unserer Sicht die Erfordernisse, die in der Formatvorlage gegeben sind, und das waren die präspezifizierten Analysen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gau. – Frau Müller, sind Sie zufrieden oder nicht?

Frau Dr. Müller: So ganz nicht. Was ich jetzt mitgenommen habe: Ich weiß nicht, vielleicht hatten wir das auch schon einmal, und mir sind diese cLDA-Analysen nicht aufgefallen, aber dass Sie eine Methodik herangezogen haben, die stärker auf dem letzten Zeitpunkt fokussiert, einfach interessehalber: Warum? Warum ist der letzte relevanter als frühere? Was ich gar nicht verstanden habe, dem konnte ich nicht richtig folgen, ist, warum Responderanalysen nicht geeignet wären. Wegen der Rücklaufquoten, weil die am Anfang hoch waren und später niedriger? War das der Grund?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gau noch einmal.

Frau Gau (MSD): Genau. Wir haben das überlegt. Man schaut sich um, was akzeptiert wird und was adäquat erscheint. In anderen adjuvanten Verfahren wurden Zeitpunkte zum Ende der Behandlung oder nach Behandlungsende in der Nachbeobachtung verwendet, und da sind leider unsere Rücklaufquoten nicht mehr so hoch, dass wir es für adäquat hielten,

Responderanalysen für diese Zeitpunkte durchzuführen, und haben den Ansatz gewählt, der Standard ist, und den verwendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich hatte eine identische Frage wie Frau Müller zu den cLDA. Ich habe es noch nicht ganz verstanden, muss ich ehrlicher Weise sagen. Ich frage vielleicht noch einmal nach. Können Sie ergänzend vielleicht etwas zu den Ergebnissen sagen? Das ist noch nicht geäußert worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gau.

Frau Gau (MSD): Sehr gerne. Die Ergebnisse sind, egal, wie wir die Daten anschauen, konsistent. Wir sehen minimal, je nachdem, ob man auf die einzelnen Phasen fokussiert oder über die Phasen hinweg, wenige statistisch signifikante Effekte, aber wir sehen weder in der einen noch in der anderen Analyse klinisch relevante Effekte, die, wenn man die Irrelevanzschwelle, die das IQWiG im Methodenpapier vorschlägt, anwendet, einfach nicht zu sehen sind. Wenn man die Kurven anschaut, sieht man, dass sie recht nahe beieinander liegen. Man sieht einen Therapieeffekt, aber man sieht auch, dass sich die Therapiearme nicht wesentlich unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, sagen Sie es laut.

Frau Dr. Müller: Sie haben gesagt, sowohl als auch, einzelne Behandlungsphase. Uns interessiert tatsächlich die gesamte Behandlungsphase adjuvant und neoadjuvant. Das ist klar. Wir wollen es insgesamt bewerten. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, teilweise signifikante Unterschiede, die gering sind und allesamt die Irrelevanzschwelle nicht gerissen haben. So habe ich das auch Ihrer Stellungnahme entnommen. Ist das richtig für die gesamte Behandlungsphase? Das ist das, was uns interessiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gau, Sie nicken.

Frau Gau (MSD): Genau, richtig.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Die cLDA hatten wir meines Wissens noch nicht in den Bewertungen, weil die Rückfrage gerade kam. Wir haben das geprüft. Erst einmal ist es eine grundlegend adäquate Methode, um Mittelwertsdifferenzen zu betrachten. – Das vielleicht dazu.

Ich habe noch eine kurze Rückfrage zu den Responderanalysen und dem Zusammenhang mit den Rücklaufquoten. Ich muss zugeben, dass ich das nicht verstanden habe. Können Sie noch einmal wiederholen, was genau der Punkt ist, warum man keine Responderanalyse machen kann? Wenn die Rücklaufquoten nachher schlecht sind, im späteren Verlauf, was häufig so ist, ist das trotzdem kein Argument, keine Responderanalysen zu machen, weil alle Patientinnen, die unter Beobachtung sind, unter Risiko stehen und ein Ereignis haben können. Ganz verstanden habe ich es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Gau, Sie sind wieder dran.

Frau Gau (MSD): Wir haben das diskutiert, weil es eine Methode ist, die zur Verfügung steht und die, wie wir lesen, durchaus gewünscht ist. Wir haben es hin und her diskutiert. Wir haben um die 30 Prozent fehlende Werte hinten bei den interessierenden Zeitpunkten. Die Frage ist: Man müsste imputieren, um valide Analysen zu bekommen. Wir haben uns mit Fachleuten ausgetauscht, was der adäquate Ansatz wäre, und es gab sehr widersprüchliche Aussagen. Die einen meinen, die Patientinnen, die gesund sind, denen es besser geht, haben keine Lust mehr, Fragebögen auszufüllen. Das heißt, man müsste eigentlich eine Non-Responder-Imputation machen. Andere sagen das nicht so deutlich. Bei um die 30 Prozent fehlenden Werten fällt es mir schwer, zu sagen, wir imputieren irgendwie und ziehen nachher die Analysen heran. Das finde ich als Statistikerin wirklich gewagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, noch einmal.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine Rückfrage noch, weil Sie gerade von den Zeitpunkten sprachen: Sobald die Patientin unter Risiko ist, also sprich: sofort nach Randomisierung, beginnt doch der interessierende Zeitraum. Die Rücklaufquoten werden erst hinterher schlechter. Vielleicht belassen wir es auch dabei. Ich habe es nicht ganz verstanden. Für mich beginnt der relevante Zeitraum zu Beginn und nicht erst am Ende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, man versteht Sie nicht.

Frau Dr. Müller: Herr Vervölgyi, ich hatte auch Probleme, dem zu folgen. So ganz ist es immer noch nicht, aber wir akzeptieren Mittelwertsdifferenzen. Insofern lassen wir das jetzt ruhen. Ich bin auch keine Statistikerin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte noch auf den 5. Datenschnitt eingehen. Sie haben gesagt, dass es darum geht, die Integrität der Studie zu bewahren, dass dieser 5. Datenschnitt nicht vorliegt. Aus den Ausführungen im Dossier und dem Zusatzdokument, das Sie zum Studienbericht gemacht haben, habe ich noch nicht ganz verstanden, was das Problem ist. Der 4. Datenschnitt war präspezifiziert für das EFS. Das war die Finalanalyse des EFS, nehme ich an, weil da die Signifikanzschwelle unterschritten wurde. Ursprünglich war geplant, jedes Jahr einen Datenschnitt und dementsprechend eine Auswertung zu machen.

Jetzt haben Sie das für den 5. Datenschnitt, der primär für das Gesamtüberleben angedacht war, diesem Data Monitoring Committee überlassen, aber Sie haben ihn erst einmal komplett ausgewertet, wenn ich das richtig verstehe. Das Data Monitoring Committee hat dann gesagt, dass die Studie unter verblindeten Bedingungen weiterlaufen sollte, weil die Nullhypothese für das Gesamtüberleben nicht abgelehnt werden konnte. Das heißt aber, dass es für diesen 5. Datenschnitt auch eine formale Auswertung gegeben hat. Es muss doch ein Alpha-spending für diese Auswertung gegeben haben, oder nicht?

Dann verstehe ich wiederum nicht, warum es nicht ein ganz normaler Datenschnitt ist, den man darstellen kann. Die Integrität der Studie wäre dann gegebenenfalls infrage gestellt, wenn man noch rekrutieren würde, wenn noch keine Ergebnisse der Studie bekannt wären. Aber das ist nicht der Fall. Die Studie ist zu Ende rekrutiert. Die Ergebnisse zum 4. Datenschnitt liegen vollständig vor. Das heißt, er ist auch den Studienteilnehmern bekannt. Von daher wäre meine Frage, ob Sie erläutern könnten, was es mit dem 5. Datenschnitt auf sich hat.

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

Frau Rettelbach (MSD): Wie eingangs erwähnt, würde ich das darauf zurückführen, dass wir über jüngere Patientinnen in einem früheren Krankheitsstadium mit dem Ziel der Heilung reden. In diesem Setting muss man die Relevanz der Endpunkte ganz anders denken. Das habe ich auch den bisherigen Äußerungen des G-BA so entnommen. Das ereignisfreie Überleben ist hier der relevante Endpunkt. Hier sehen wir – Sie haben es gerade gesagt, der 4. Datenschnitt war darauf ausgerichtet, das hat auch das IQWiG festgestellt – auf Basis des 4. Schnittes einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab. Wir erwarten im weiteren Studienverlauf keinen weiteren Erkenntnisgewinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rettelbach. – Herr Vervölgyi, eine Nachfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, eine kurze Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das erscheint mir kühn.

Herr Dr. Vervölgyi: Kein weiterer Erkenntnisgewinn für das EFS. Auch da kann es theoretisch einen weiteren Erkenntnisgewinn geben, aber es geht hier ums Gesamtüberleben. Das ist auch ein relevanter Endpunkt für diese Hochrisikopatientinnen beim TNBC. Die haben eine

schlechte Prognose. Vor allen Dingen: Man weiß schon aus dem 4. Datenschnitt, wie die Ergebnisse sind, auch für das Gesamtüberleben. Deshalb ist es trotzdem relevant, wie es damit weitergeht und wie die weiteren Ergebnisse sind.

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

Frau Gau (MSD): Ich würde es gern kurz in den Datenkontext einordnen. Was wir zum 5. Datenschnitt wissen, ist, dass das Gesamtüberleben nicht signifikant war. Wir wissen aus dem 4. Datenschnitt, wir haben ein sehr solides EFS, von dem wir und auch das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet haben. Die Patienten waren bereits zum 4. Datenschnitt nicht mehr unter Behandlung. Die letzte Dosis der Studienmedikation wurde im Februar 2020 gegeben, also ein Jahr vor dem 4. Datenschnitt, den wir verwendet haben. Das bedeutet, zu unerwünschten Ereignissen werden wir keine neuen Erkenntnisse gewinnen. Das Gleiche gilt für die PROs, die von der Nachbeobachtungszeit her abgeschlossen waren. Das heißt, wir haben alles auf dem Tisch. Wir haben ein valides EFS. Wir wissen OS, Gesamtüberleben ist noch nicht erreicht, ist sehr positiv vom Effektschätzer her. Von daher ist aus unserer Sicht alles da, was wir für die Nutzenbewertung benötigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Marx und danach Frau Müller.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an den pU und an die Kliniker. Bei der genauen Inaugenscheinnahme der Daten sind mir die sehr ausgeprägten Nebenwirkungen aufgefallen, die sich deutlich von dem unterscheiden, was ich von Pembrolizumab kenne, wie zum Beispiel in der adjuvanten Behandlung des Melanoms oder beim TNBC in der metastasierten Phase. Das ist mir wirklich sehr ins Auge gefallen, wie sich hier die UE darstellen. Meine Frage an den pU wäre, ob Sie dafür einen Erklärungsansatz haben, und an die Kliniker, wie Sie das aus der Praxis kennen und ob man das durch das doch relativ stark eingesetzte Chemotherapieschema in der Kombination als eine additive Toxizität sehen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Von den Klinikern haben sich Herr Wörmann, Herr Hartkopf und Herr Schmidt gemeldet, danach Herr Dr. Struß für den pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Frage, Herr Marx. Ich denke, damit haben wir uns intensiv beschäftigt, weil eine Rate von 75 Prozent schwerer Nebenwirkungen in der Tat hoch ist. Aber wie am Anfang diskutiert, ist hier der Effekt der Chemotherapie dominierend. Verglichen mit Pembrolizumab sind absolut 4 Prozent mehr für die Immuntherapie. Das ist keine hohe Rate zusätzlich. Wenn Sie das mit dem Lungenkarzinom vergleichen, dann ist die Mehrzahl der platinhaltigen Chemotherapien für die Nebenwirkungen verantwortlich. Was hier auffällt – vielleicht ist das das, was Ihnen ins Auge gesprungen ist –, ist, dass die Rate von Therapieabbrüchen im Kontrollarm doppelt so hoch ist.

Jetzt muss ich leider ein Stück zurückgehen. Ich glaube, es ist 20 Jahre her, dass die ersten Daten zur adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom publiziert wurden, und das war Tamoxifen. Da stellte sich heraus, dass nach vier Jahren 50 Prozent der Patientinnen kein Tamoxifen mehr genommen haben. Worauf will ich hinaus? Es ist offensichtlich eine dramatisch unterschiedliche Situation für eine Frau, die potenziell geheilt ist und am Anfang in der Angst vor dem Rezidiv die adjuvante Therapie nimmt, dann aber Nebenwirkungen als belastender erlebt als diese Angst, wenn sie sich zwei bis vier Jahre mit dieser Angst beschäftigt hat und sich in einer deutlich sicheren Phase fühlt. So ordne ich im Moment diese relativ hohe Abbruchrate beim Pembrolizumab ein. Sie ist oft niedriger, als wir das von der adjuvanten endokrinen Therapie kennen, aber im Wesentlichen auf die psychische Situation der Auseinandersetzung mit der Krankheit zurückzuführen. Anders gesagt: Eine Patientin, die die Ängste nicht mehr hat, ist, glaube ich, eher durch Nebenwirkungen beeindruckt als eine Patientin, die mit der Krankheit metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom lebt, die

merkt, dass es ihr gut geht, dass Symptome zurückgegangen sind und dadurch die Therapie besser interpretieren und akzeptieren kann. So ist meine Interpretation der Daten.

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

Herr Prof Dr. Hartkopf (DGS): Ich sehe es ähnlich. Dieses Mehr an Nebenwirkungen kommt meiner Ansicht nach dadurch, dass wir die Kombination mit einer intensiven Chemotherapie hatten und bisher – ich kann jetzt nur für die gynäkologischen Entitäten sprechen – die Immuntherapien immer nur mit Monochemotherapien kombiniert haben. Wenn man die beiden Arme einmal vergleicht, sieht man, dass im Placeboarm, also im Pembrolizumab-freien Arm, sehr viele Nebenwirkungen vorhanden sind, die tatsächlich auf die Chemotherapie zurückzuführen sind. Das heißt, der Unterschied in den Nebenwirkungen zwischen den beiden Armen ist gar nicht so groß.

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

Herr Prof Dr. Schmidt (DGGG): Das sehe ich hundertprozentig genauso. Ich denke, das meiste geht auf das Konto dieser wirklich intensiven Chemotherapie. Da gibt es überhaupt kein Vertun. Das sind Therapien, die doch einiges an Toxizitäten für die Patienten bereithalten. Aber auch da muss man immer wieder sagen – das wird von den Patienten so rückgespiegelt –, sie sind durchaus bereit, ein halbes Jahr, ein Jahr das einzugehen, wenn sie dadurch realistisch ihre Chance auf Heilung ein für alle Mal steigern. Das ist eine ganz andere Situation als in der metastasierten Situation, in der es mit der Monochemotherapie, die notwendigerweise besser verträglich ist als eine Quadruple-Chemotherapie – ist das ja –, was wir den Patienten in der adjuvanten bzw. neoadjuvanten Situation gegeben haben. Um es kurz zu machen: Aus meiner Sicht liegt es in erster Linie daran, dass wir allein durch die Chemotherapie, die man den Patienten in jedem Fall empfehlen würde, ein wirklich hohes Maß an Nebenwirkungen erzeugen und in der Praxis alle Hände voll zu tun haben, die Nebenwirkungsproblematik für die Patienten so erträglich wie möglich zu gestalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Jetzt hat sich Herr Wörmann noch einmal gemeldet, dann Frau Lüftner. Danach wären Sie an der Reihe, Herr Strueß, für MSD.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch einmal kurz, damit es mit Daten unterfüttert ist. Ich habe schnell nachgeschaut. Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom war Kombinationschemotherapie mit Pembrolizumab mit schweren Nebenwirkungen von etwa 70 Prozent, genau 69 Prozent. Das ist etwa der Rahmen, in dem wir hier sind. Hier kommen noch die Anthrazykline hinzu. Deshalb unterstützt das, glaube ich, unsere Argumentation, dass es wohl dominierend auf die Chemotherapie zurückzuführen ist.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde gern die verschiedenen Argumente noch mit einem Aspekt verknüpfen. Erstens schließe ich mich uneingeschränkt an: Das ist eine Fünffachtherapie. Das ist eine harte Therapie. Sie sehen auch den Verweis auf das NSCLC. Ich hätte es genauso gesehen, dass das ein Chemotherapieeffekt ist.

Weiterhin würde ich gern das psychologische Argument von Herrn Wörmann aufgreifen. Wer sich sicher fühlt, lässt es dann auch sein. Wir sollten uns überlegen, dass die Patientinnen wissen, wenn sie eine pCR haben, und dass das subjektive Empfinden von Nebenwirkungen vielleicht anders ist, wenn sie sich sicher fühlen. Das haben wir bislang nicht an wirklichen Daten festmachen können, aber das würde ich als ein sehr menschliches Verhalten einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Jetzt Herr Dr. Strueß von MSD, bitte schön.

Herr Dr. Strueß (MSD): Ich kann mich den Vorrednern nur anschließen. Wir sehen in der KEYNOTE 522 keine neuen Sicherheitssignale, sondern insbesondere den positiven Effekt durch das verbesserte EFS.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Strueß. – Herr Marx, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank. Ich denke, wir haben das ausreichend erörtert. Ich muss sagen, dass ich es nicht so ganz verstehe, da die Chemotherapie schließlich in beiden Armen gegeben wurde. Wenn allein die Chemotherapie ursächlich wäre, wäre der Unterschied nicht so frappierend. Aber ich denke, Sie haben das gut kontextualisiert.

Ich habe eine weitere Frage an die Kliniker, bei der es um die Nachsorge geht. Ich habe der Bewertung des IQWiG entnommen, dass die Sonografien teilweise nicht in dem Maße durchgeführt wurden, wie sie in der S3-Leitlinie empfohlen worden sind. Es wäre sehr hilfreich, wenn die Kliniker sagen könnten, wie sie das einschätzen und ob das Konsequenzen für die Patientinnen haben könnte. Das klang doch schon sehr kritisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Marx. – Als erstes hat sich Herr Wörmann gemeldet, dann Herr Schmidt und anschließend Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Marx, vielleicht waren wir eben zu schnell. Wir reden bei der Chemotherapie über den neoadjuvanten Anteil, bei dem die Chemotherapie aggressiv ist und wir fast identische Grad 3/4-Nebenwirkungsraten haben, ob plus/minus Pembrolizumab. Bei der dann adjuvanten Pembrolizumab-Therapie ist keine Chemo als Kontrolle drin. Das heißt, das ist nur gegen den Vergleichsarm. Da ist nichts drin, und da sind die relativ hohen Abbruchraten. Das war unsere Argumentation, dass das von den Patientinnen als belastender erlebt wird als ein Placeboarm. Aber das ist nicht mehr der Vergleich mit Chemotherapie. Ich wollte es nur deutlich machen, damit hier kein Missverständnis entsteht, dass nicht über Jahre diese aggressive Chemotherapie erfolgt. Das ist nur im neoadjuvanten Arm.

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

Herr Prof Dr. Schmidt (DGGG): Das ist ein absolut valider Punkt. Wie gesagt, im Kontrollarm wird mit keiner weiteren Therapie verglichen. Zur Nachsorge wollte ich noch anmerken: Letzen Endes machen wir aus guten Gründen seit Mitte der Neunzigerjahre – da habe ich mit Medizin angefangen, daher kann ich mich an diese Zeit noch gut erinnern – eine symptomkontrollierende Nachsorge beim Mammakarzinom. Eigentlich würde man alljährlich eine Mammografie als einzige apparative Untersuchung machen. Man kann das noch mit einer jährlichen Sonografie kombinieren. Es gibt Kollegen, die jedes Vierteljahr eine Sonografie machen. Das kann man machen, aber das ist in diesem Rahmen, dass man versucht, das apparativ möglichst gering zu halten, weil man noch nie hat zeigen können, dass ein echter Überlebensgewinn für die Patientin erreicht werden konnte, wenn man sie alle paar Monate salopp gesagt ins CT schicken würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Herr Marx, okay?

Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich fand das mit der Nachsorge eben eine interessante Diskussion, weil hier diskutiert wurde, ob eventuell die Nachsorge zu selten stattgefunden hat. Wir haben die umgekehrte Diskussion gerade in einer anderen Indikation geführt, wo bemängelt wurde, dass in der Studie die entsprechende Nachsorge häufiger als in der Praxis empfohlen durchgeführt wurde. Wir müssen wahrscheinlich intern noch einmal diskutieren, wie wir es haben wollen.

Ich wollte noch einmal bei den Nebenwirkungen nachhaken. Herr Wörmann hat das schon ausgeführt. Ich habe es so verstanden, dass Sie vermuten, dass sich die erhöhte Rate an

Therapieabbrüchen primär auf die adjuvante Phase bezieht, also dann, wenn der Checkpoint-Inhibitor mono gegeben wird und nicht vorher. Sie haben auch gesagt, da ist ein Großteil der Abbrüche. Ich wollte fragen, ob der pharmazeutische Unternehmer dazu etwas sagen kann.

Ich wollte auch noch zu den SUE fragen. Sie haben alle gesagt, dass das Grundrauschen durch diese intensive acht Zyklen Taxane und Anthrazykline, vor allem anthrazyklinbasierte Chemotherapie ist ohnehin sehr hoch, aber es zeigt sich nun doch ein moderater, würde ich sagen, Nachteil bei den SUE. Dazu hatten sich die AGO und die DGS geäußert, dass sie die als meist transient und effektiv behandelbar einschätzen würden. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir beginnen mit dem pU. Wer macht das für den pU? – Dann sage ich einmal: Frau Gau, haben Sie die Zahlen? – Nein, Herr Dr. Strueß, bitte.

Herr Dr. Strueß (MSD): Es ist vollkommen richtig. Man sollte sich auf die schwerwiegenden Ereignisse und die, die nicht transient sind, fokussieren. Das sind insbesondere die Nebenniereninsuffizienz und die Hypophysitis, die, wenn man es auf die Studienpopulation herunterbricht, in der Größenordnung jeweils in 0,1 Prozent der Fälle auftaucht. Das ist in jedem einzelnen Fall bedauerlich, aber insgesamt doch verschwindend gering.

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

Herr Dr. Strueß (MSD): Vielen Dank. – Es ist im Prinzip alles gesagt, was ich auch sagen könnte. Natürlich werden die Nebenwirkungen durch den Checkpoint-Inhibitor rein numerisch etwas gesteigert. Nur, wenn man sich überlegt, was die Hauptnebenwirkungen sind: Das sind von mir aus 15 Prozent von der Hypothyreose, die als autoimmunvermittelte Nebenwirkung induziert wird. Das wünscht man niemandem, das wollte ich auch nicht haben. Ich wollte auch nicht jeden Morgen mein L-Thyroxin zu mir nehmen müssen. Aber grundsätzlich – und das ist das, was wir damit gemeint haben, dass das oft transiente und eigentlich nahezu immer gut zu behandelnde Nebenwirkungen sind, die dadurch gesteigert auftreten. Natürlich gibt es in Einzelfällen – das hat mein Vorredner erwähnt – die wirklich dramatischen Nebenwirkungen im Sinne von Hypophysitis und Nebenniereninsuffizienz.

Das ist für den Menschen, den das trifft, eine Katastrophe. Keine Frage. Dann kann man auch nicht sagen, das ist transient und gut behandelbar. Aber das muss man in der Medizin immer wieder abwägen. Wir können den Patienten leider keine effektive Therapie anbieten und garantieren, dass es überhaupt keine Nebenwirkungen gibt. Bei diesen autoimmunvermittelten Nebenwirkungen sind wir wie eben gesagt im Promillebereich. Jeder Fall ist ein Fall zu viel. Da sind wir uns völlig einig. Aber in Abwägung zu dem deutlich substanzielleren Gewinn der verbesserten Prognose muss man das leider in Kauf nehmen.

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

Frau Dr. Müller: Von den Fachgesellschaften ja, vielen Dank. Den pharmazeutischen Unternehmer hatte ich noch gefragt, ob Sie das aus Ihrer Sicht bestätigen können, dass ein – sagen wir einmal – relevanter Anteil im Verumarm der Therapieabbrüche erst in der adjuvanten Phase stattgefunden hat, was Herr Wörmann anführte. Können Sie dazu kurz ein Wort sagen, wenn Sie das überhaupt separat angesehen haben? Wir schauen es normalerweise nicht separat an, das sage ich auch. Wir schauen uns die gesamte Phase an. Ich will jetzt auch nicht dafür plädieren, dass wir uns das separat anschauen, aber als Hintergrundinfo zu der Argumentation fände ich das ganz interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – pU, können Sie uns dazu Erläuterungen geben? – Frau Gau.

Frau Gau (MSD): Wenn man sich nur die adjuvante Phase und da die Therapieabbrüche anschaut, dann sehen wir bei 5,4 Prozent der Patientinnen unter Pembrolizumab einen

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und bei 2,4 Prozent der Patientinnen im Placeboarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Also 5,4 versus 2,4 in der adjuvanten Phase. Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Frau Dr. Müller: Es können auch in beiden Armen welche stattfinden, das ist klar. Das ist eine heftige Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Haben Sie weitere Fragen, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Wörmann, Sie haben noch die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist keine Frage, sondern eine kurze Anmerkung. Ich war nicht ganz sicher, ob wir die erste Frage von Herrn Vervölgyi komplett und ausreichend beantwortet haben, wie der Wert von pCR ist. Vielleicht reden wir über zwei verschiedene Dinge aus der klinischen und aus der HTA-Sicht. Ich glaube, Ihre Frage war, inwieweit Overall Survival ein Surrogatparameter ist. Der Punkt für uns ist noch, dass beim triple-negativen Mammakarzinom die pCR für den eventuellen Anschluss einer adjuvanten Chemotherapie prädiktiv ist. Das war der Punkt, den Frau Lüftner vorhin kurz gemacht hat. Der kritische Punkt ist, dass, ich glaube 2017 im New England Journal, gezeigt wurde, dass Patientinnen mit Non-pCR von einer Capecitabin-Erhaltungstherapie profitieren, aber eben nur diese. Insofern ist pCR bei diesen Patientinnen für uns ein klinisch relevanter Endpunkt, weil er prädiktiv ist, sodass wir danach eine Therapie machen müssen, unabhängig von Metaanalysen auf einer Surrogatparameterenebene.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Vervölgyi, ich glaube, das war Ihnen schon klargeworden. Okay. – Gibt es dazu noch Anmerkungen? – Das ist nicht der Fall. – Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen. Frau Rettelbach, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank für die sehr interessante Diskussion. Ich nutze gern die Gelegenheit, zum Abschluss noch einmal einige Dinge aus unserer Sicht zu betonen. Wie eingangs erwähnt, ist für die betroffenen Frauen gerade nach früher Diagnosestellung das ereignisfreie Überleben, also die Vermeidung von Rezidiven entscheidend. Hier zeigt Pembrolizumab in der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie 522 einen eindrücklich signifikanten Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie. Aus unserer Sicht bestehen auch keine Unsicherheiten bezüglich des Kontrollarms. Das hat man, glaube ich, der Diskussion ganz gut entnommen. Sie spiegeln den deutschen Versorgungsalltag wider, und somit entspricht es aus unserer Sicht der vom G-BA festgelegten zVT-Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Aus unserer Sicht ist auch der 4. Datenschnitt sowohl die zuletzt verfügbare als auch eine valide Evidenz. Frau Gau hat es ausgeführt, Ihnen liegen alle relevanten Daten mit diesem 4. Datenschnitt vor, sodass diese vollumfänglich für eine abschließende Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Ganz wichtig ist mir, dass diese tollen Ergebnisse der KEYNOTE 522 eine sehr gute Nachricht für die Patientinnen sind, weil sie einen deutlichen Vorteil bezüglich des ESF gezeigt haben. Aus unserer Sicht rechtfertigen sie damit in der Gesamtschau einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Rettelbach, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers und an diejenigen, die Fragen gestellt haben. Wir werden

zu würdigen haben, was heute diskutiert wurde, und dies in unsere Bewertung einbeziehen. Damit schließe ich diese Anhörung und verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen. Ein Teil der Experten bleibt bei uns. Wir machen in drei Minuten mit Palbociclib weiter. Dann sehen wir uns wieder. Bis dann und danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:57 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2022-B-121-z Pembrolizumab

Stand: Juni 2022

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

Pembrolizumab

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive sowie das HR-positive Mammakarzinom.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>- Strahlentherapie</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Richtlinie zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3; Inkrafttreten: 7. Oktober 2020 - Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs</p> <p>Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung); in Kraft getreten am 20. März 2019 - Protonentherapie beim Mammakarzinom</p> <p>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</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	Zugelassenes Anwendungsgebiet: KEYTRUDA ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - [...]
Docetaxel L01CD02 generisch	Brustkrebs Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: - operablem, nodal positivem Brustkrebs, - operablem, nodal negativem Brustkrebs. Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen. [...]
Doxorubicin L01DB01 z.B. Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: - Mammakarzinom. - [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Epirubicin L01DB03	Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: - Mammakarzinom

generisch	- [...]
Fluorouracil L01BC02 Ribofluor	- Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms - [...]
Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat- medac	Mammakarzinome: - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium. [...]
Paclitaxel L01CD01 generisch	<u>Mammakarzinom</u> Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden. [...]
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - Soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom. - [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-121-z (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. März 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	28
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	58
Referenzen	60

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events
AI	Aromatase Inhibitor
AT	adjuvant trastuzumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCT	Breast Conservation Therapy
cCR	complete response rate
DFS	Disease Free Survival
ECRI	Epirubicin
EC-T	ECRI Guidelines Trust
ER+	Estrogen Receptor positive
FEC	Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormone Receptor positive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LRR	local-regional relapse
NCET	Neoadjuvant Chemoendocrine Therapy
NCT/NACT	Neoadjuvant Chemotherapy
NET	Neoadjuvant Endocrine Therapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OFS	Ovarian Function Suppression
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PCR	Pathological Complete Response
QOL	Quality Of Life

RFS	Recurrence-Free Survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante/neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 09.11.2018 durchgeführt, die Folgerecherchen am 29.07.2019 und 10.02.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 3901 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 23 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [8].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung): in der Fassung vom 21. März 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466); in Kraft getreten am 01. April 2006; 20. Dezember 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.03.2019 B6); in Kraft getreten am 20. März 2019).

Fazit

§ 4 Ausgeschlossene Methoden
(...) 3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

G-BA, 2019 [7].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; IV Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau.

Anwendungsgebiet

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Fazit

- Teil B:
 - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:
(...) Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
-

G-BA, 2018 [10].

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 20. Dezember 2018 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung).

Anwendungsgebiet

Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung:

- Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie:

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [9].

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 18. Februar 2016 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, entzündlich oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvanz, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie).

Anwendungsgebiet

Perjeta® ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist:

- Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend

Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Zaheed M et al., 2019 [22].

Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer.

Fragestellung

To assess whether the sequence in which anthracyclines and taxanes are administered affects outcomes for people with early breast cancer receiving adjuvant or neoadjuvant therapy.

Methodik

Population:

- Aged 18 years or older, with early breast cancer suitable for adjuvant or neoadjuvant chemotherapy

Intervention:

- Taxane (docetaxel, paclitaxel or nab-paclitaxel) chemotherapy administered before an anthracycline-based chemotherapy. The same regimen of drugs were administered as the comparator arm in reverse sequence.

Hinweis: We included studies in which concurrent interventions with any other non-anthracycline-based chemotherapy, granulocyte colony stimulating factor or trastuzumab were administered. We excluded studies in which concurrent interventions with radiotherapy or endocrine therapy were administered.

Komparator:

- Anthracycline (doxorubicin, epirubicin or liposomal doxorubicin)-based chemotherapy administered before taxane chemotherapy. The same regimen of drugs was administered as in the intervention arm but in reverse sequence.

Hinweis: We included studies in which concurrent interventions with any non-taxane chemotherapy or granulocyte colony stimulating factor or trastuzumab were administered. We excluded studies in which concurrent interventions with radiotherapy or endocrine therapy were administered.

Endpunkte:

- Neoadjuvant and adjuvant setting: Overall survival, adverse events, treatment adherence, QoL
- Neoadjuvant setting: DFS, pCR, Standardised Residual Cancer Burden score (RCB), Degree of response after neoadjuvant therapy
- Adjuvant Setting: DFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Breast Cancer's Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) and ClinicalTrials.gov on 1 February 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 1415 participants in five neoadjuvant studies and 280 participants in four adjuvant studies involving five treatment comparisons

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Overall survival	Blinding of outcome assessment (detection bias): DFS	Blinding of outcome assessment (detection bias): Toxicity and treatment adherence	Blinding of outcome assessment (detection bias): Neoadjuvant studies only; pCR	Blinding of outcome assessment (detection bias): Quality of life	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abe 2013	?	?	+			?			+	+	+
ACOSOG Z1041 2013	+	+	+	+	+	?	+		+	+	+
AERO B03 2007	+	?	+	+	+	?			+	+	+
Alamgeer 2014	+	?	+	+	+		+		+	+	+
Miller 2005	+	?	+			?	+		+	+	+
Neo-TAnGo 2014	+	+	+	+	+	?	+		+	+	+
Puhalla 2008	+	+	+			?		+	+	+	+
Stearns 2003	+	?	+	+	+	?	+		+	+	+
Wildiers 2009a	+	+	+			+			+	+	+
Wildiers 2009b	+	+	+			+			+	+	+

Studienergebnisse:

- **Neoadjuvant** studies suggested that the administration of taxanes first probably resulted in little to no difference in overall survival (HR 0.80, 95% CI 0.60 to 1.08; 947 participants; 2 studies; moderate-certainty evidence) and disease-free survival (HR 0.84, 95% CI 0.65 to 1.09; 828 participants; 1 study; moderate-certainty evidence).

- Administration of taxanes first also resulted in little to no difference in pathological complete response (absence of cancer in the breast and axilla: RR 1.15, 95% CI 0.96 to 1.38; 1280 participants; 4 studies; high-certainty evidence). However, there appeared to be a trend in favour of taxanes first.
- Studies reported treatment adherence using a range of measures. Administration of taxanes first probably did not increase the likelihood of requiring dose reductions compared to administration of anthracyclines first (RR 0.81, 95% CI 0.59 to 1.11; 280 participants; 1 study; moderate-certainty evidence). There was probably little to no difference in the risk of grade 3/4 neutropenia (RR 1.25, 95% CI 0.86 to 1.82; 280 participants, 1 study; moderate-certainty evidence) or grade 3/4 neurotoxicity (RR 0.95, 95% CI 0.55 to 1.65; 1108 participants; 2 studies; low-certainty evidence) when taxanes were given first.
- There were no data on quality of life.
- Only one **adjuvant** study collected data on overall survival and disease-free survival but did not report data.
- Administration of taxanes first reduced the risk of grade 3/4 neutropenia (RR 0.62, 95% CI 0.40 to 0.97; 279 participants; 4 studies, 5 treatment comparisons; high-certainty evidence) and appeared to result in little to no difference in grade 3/4 neurotoxicity (RR 0.78, 95% CI 0.25 to 2.46; 162 participants; 3 studies; low-certainty evidence). There was probably little to no difference in the proportions experiencing dose delays when taxanes are given first compared to anthracyclines given first (RR 0.76, 95% CI 0.52 to 1.12; 238 participants; 3 studies, 4 treatment comparisons; moderate-certainty evidence).
- One study reported on quality of life and indicated that scores (using the Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer (FACT-B) validated questionnaire) were similar in both groups though did not provide numerical data.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In the neoadjuvant setting, there is high- to low-certainty evidence of equivalent outcomes for the sequence in which taxanes are delivered. In the adjuvant setting, none of the studies reported on overall survival or disease-free survival. In most institutions, standard practice would be to deliver anthracycline followed by taxane, and currently available data do not support a change in this practice. We wait for the full-text publication of a relevant neoadjuvant study for women with HER2-negative breast cancer for inclusion in an update of this review.

3.3 Systematische Reviews

Wang Y et al., 2020 [18].

The tumour response of postmenopausal hormone receptor-positive breast cancers undergoing different types of neoadjuvant therapy: a meta-analysis.

Fragestellung

To investigate the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NCT), neoadjuvant endocrine therapy (NET) and neoadjuvant chemoendocrine therapy (NCET)

Methodik

Population:

- Postmenopausal women with HR-positive breast cancer

Intervention/Komparator:

- NET with NCT or NCET with NET or NCT alone

Endpunkte:

- tumour response rate: pCR, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Cochrane Library databases were used to identify eligible trials published from inception to 7 May 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- ten eligible clinical trials with 971 unique HR-positive breast cancer patients

Table 2 The treatment regimen of neoadjuvant therapy

Study	Year	NET	NCT	NCET
Chae [24]	2016	Letrozole qd	FEC, a switch to docetaxel if PD or SD	
Wright [25]	2015	Als or tamoxifen qd	PAT or AT	
Palmieri [26]	2014	Letrozole qd	FE100C or FE75C, a switch to docetaxel if PD or SD	
Semiglazov [27]	2007	Exemestane or anastrozole qd	Doxorubicin + paclitaxel	
Marcus [28]	2013	Als or tamoxifen qd	Anthracycline-based or non-anthracycline-based	
Ellis [29]	2017	Als qd ^a	Anthracycline-based or non-anthracycline-based	
Nakayama [30]	2018	Anastrozole qd		Anastrozole qd + UFT
Sato [31]	2018	Exemestane qd		Exemestane qd + cyclophosphamide
Sugiu [32]	2015		FEC-T	Exemestane qd + EFC-T
Mohammad [33]	2012		FAC	Letrozole qd + FAC

Explanation of regimen: *FEC*, 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide; *FE100C*, 5-fluorouracil 500 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m²; *FE75C*, 5-fluorouracil 600 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m², epirubicin 75 mg/m²; *UFT*, tegafur/uracil combination in 1:4 M ratio; 270 mg/m²/day in two divided doses; *FEC-T*, 80 mg/m² of paclitaxel followed by a combination of fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m² and cyclophosphamide 500 mg/m²; *FAC*, 5-Fluorouracil 600 mg/m², doxorubicin 60 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m²

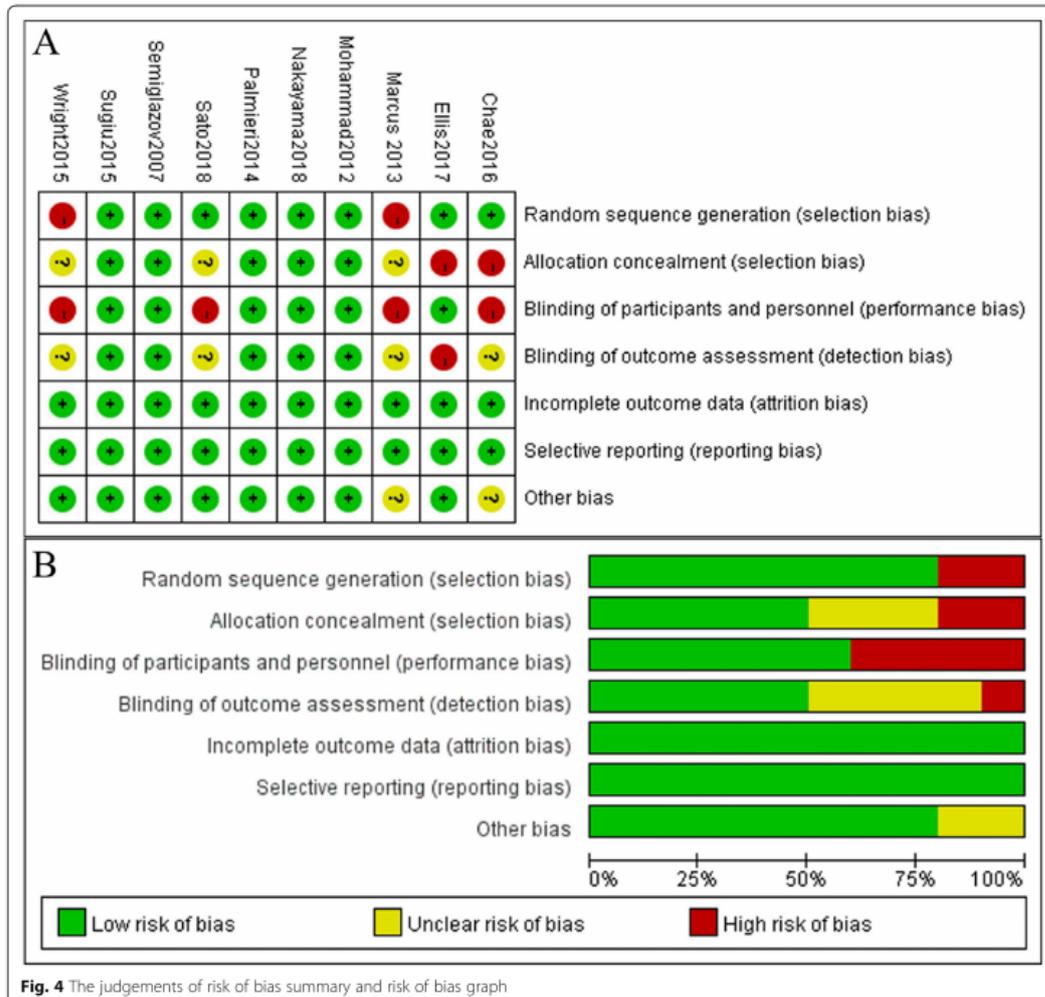
Abbreviations: *NET* Neoadjuvant endocrine therapy, *NCT* Neoadjuvant chemotherapy, *NCET* Neoadjuvant chemoendocrine therapy, *Als* Aromatase inhibitors, *PD* Progressive disease, *SD* Stable disease

^aThese aromatase inhibitors include letrozole, anastrozole and exemestane

Charakteristika der Population:

- the baseline clinical stages were mainly in T1/2 (n = 3), T3/4 (n = 3) and unknown (n = 4); the lengths of neoadjuvant treatment were different, ranging from 9 to 24 weeks; the HER2 status was negative (n = 4), or negative/positive (n = 5) or undescribed (n = 1), however, the number of patients with HER2-positive disease was scarce, with a total number of 29 (ranged from 2 to 18)

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- The pooled results indicated that the pCR rate of those patients undergoing NET was significantly lower than those undergoing NCT (pooled OR, 0.48; 95% CI, 0.26–0.90), whereas the difference of ORR between both therapies was not statistically significant (pooled OR, 1.05; 95% CI, 0.73–1.52).
- The combined paradigm of NCET compared with the monotherapy of NET or NCT did not present a significantly improved pCR rate or ORR (pooled OR, 2.61; 95% CI, 0.94– 7.25; and 2.25; 95% CI, 0.39–13.05; respectively).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Postmenopausal HR-positive breast cancer patients may benefit more tumour response from NCT than NET, but may be devoid of the improved prognostic outcomes from NCET when compared to NET or NCT alone.

Pathak M et al., 2019 [17].

Effectiveness of Added Targeted Therapies to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

to assess the effect of these targeted therapies on tumor response rates, breast conserving surgeries, and long-term survival outcomes.

Methodik

Population:

- female patients with non-metastatic breast cancer

Intervention:

- addition of targeted therapy to NACT

Komparator:

- NACT

Endpunkte:

- CR, overall response, clinical complete response (cCR), breast conserving surgery, OS, DFS, loco-regional recurrence, distant metastasis, and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Central Register of Controlled Trials: Assesed on and up to April 28, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

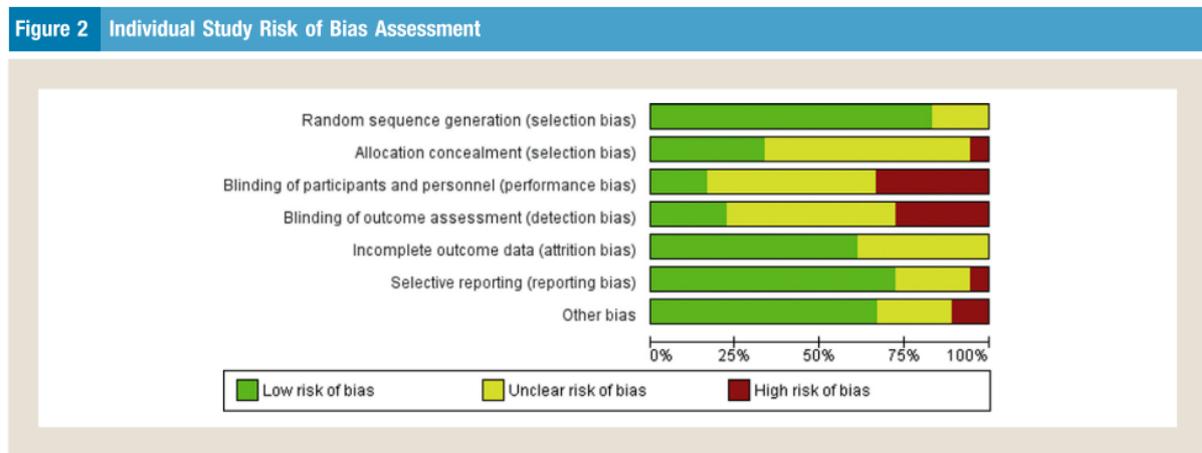
Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of the total 17 RCTs, 5 RCTs involving 491 patients with breast cancer compared the effectiveness of the addition of trastuzumab; 7 RCTs randomizing 4784 women compared the effectiveness of bevacizumab; and 5 RCTs having 501 patients compared the effectiveness of other targeted therapies like gefitinib, evirolimus, iniparib, and erubiline. Four RCTs assessed the effectiveness of trastuzumab along with anthracycline- and taxane-based NACT. However, 1 RCT compared trastuzumab along with non-anthracycline (ie, taxanebased) NACT with NACT alone. Further, 1 RCT compared the effectiveness of epirubicine (taxane + epirubicine + cyclophosphamide) with trastuzumab (taxane + cyclophosphamide +trastuzumab), with taxane in both the arms

Charakteristika der Population:

- The average age of the patients involved in the trials was around 50 years, except for one trial in which it was 38 years. All the RCTs assessing the effectiveness of trastuzumab included only patients with HER2+ breast cancer. On the other hand, 6 of 7 trials assessing the effectiveness of bevacizumab enrolled only patients with HER2- breast cancer. Of these 6 RCTs, 1 RCT enrolled only patients with triple negative breast cancer. However, a small RCT involved 22% of patients who were HER2+. A RCT assessed the effectiveness of iniparib only in patients with triple negative breast cancer. Further, RCTs assessing other targeted therapies had mixed molecular profiles.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Pathologic complete response was significantly higher with trastuzumab (relative risk [RR], 2.20; 95% confidence interval [CI], 1.62-2.99) and bevacizumab (RR, 1.23; 95% CI, 1.11-1.37), but not with other targeted therapies.
- Bevacizumab for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative breast cancer was found to be associated with improved overall (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.53-0.90) and disease-free survival (hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.67-1.03).
- The addition of targeted therapies may not significantly increase breast conserving surgery rates (RR, 1.04; 95% CI, 0.97-1.12).
- Toxicities: The overall addition of targeted therapies to anthracycline- and taxane-based chemotherapy. However, only 1 trial¹⁷ comparing the addition of gefitinib to anthracycline alone reported a similar risk of toxicities. In reference to the anthracycline and taxane combination, additional targeted therapies were found to be associated with a higher risk of hematologic toxicities like neutropenia (n = 10; RR, 1.07; 95% CI, 1.02-1.12), febrile neutropenia (n = 6; RR, 1.80; 95% CI, 1.46-2.21), infection (n = 7; RR, 1.82; 95% CI, 1.47-2.24), leucopenia (n = 6; RR, 1.08; 95% CI, 1.02-1.15), and thrombosis (n = 4; RR, 1.88; 95% CI, 1.20-2.93), as well as for hand-foot syndrome (n = 3; RR, 1.31; 95% CI, 1.00-1.71). However, analytical results regarding hypertension, arthralgia, abrupt cardiac left ventricular function, headache, and death remained imprecise.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, to achieve pathologic response and better survival, based on results under the present systematic review, it may be recommended that the addition of trastuzumab for patients with HER2+ breast cancer and of bevacizumab for patients with HER2- breast cancer, with a planned management of hematologic toxicities, may be a better choice.

Ma W et al., 2019 [14].

Targeted neoadjuvant therapy in the HER-2-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate efficacy and safety of lapatinib or trastuzumab alone or both plus chemotherapy for the treatment of breast cancer patients with positive HER-2 expression.

Methodik

Population:

- women at age 18 or older, with histologically proven stages I, II, III or inflammatory breast cancer; Patients with positive HER-2 expression

Intervention:

- chemotherapy plus lapatinib or chemotherapy plus lapatinib and trastuzumab

Komparator:

- chemotherapy plus trastuzumab

Endpunkte:

- PCR, tPCR, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, MEDLINE, OVID, EMBASE, Chinese Biomedical Literature Database, and China Academic Journals Database were searched from 1994 through December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 studies

Qualität der Studien:

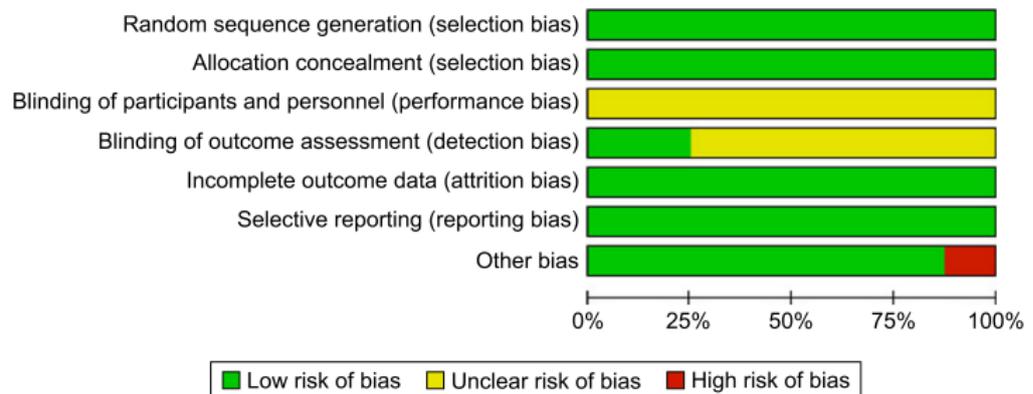


Figure 2 Risk of bias graph.

Note: Review of the authors' judgments about each risk of bias item was presented as percentages across all included studies.

Studienergebnisse:

- Meta-analysis found that pathological complete response (PCR; risk ratio [RR]=0.82, 95% CI: 0.72–0.93) and tall PCR (tPCR; RR=0.77, 95% CI: 0.67–0.88) of chemotherapy plus lapatinib were significantly less effective or safe compared to that of chemotherapy plus trastuzumab (P,0.05).
- PCR (RR=1.30, 95% CI: 1.15–1.47) and tPCR (RR=1.32, 95% CI: 1.16–1.50) of chemotherapy plus both lapatinib and trastuzumab were significantly superior to that of chemotherapy plus trastuzumab alone (P,0.05).
- There was no significant difference in breast reservation rate between chemotherapy plus lapatinib vs chemotherapy plus trastuzumab (RR=0.91, 95% CI: 0.72–1.16) or chemotherapy plus both lapatinib and trastuzumab (RR=1.11, 95% CI: 0.73–1.68, P.0.05).
- Incidence of diarrhea, hepatic toxicity, and skin rash in the groups of chemotherapy plus lapatinib or chemotherapy plus both lapatinib and trastuzumab was significantly higher than that in chemotherapy plus trastuzumab (P,0.05).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taken together, the current meta-analysis revealed that lapatinib caused higher occurrence rate of side effects, but lower rate of PCR and breast conservation in comparison to trastuzumab. When lapatinib was used in combination with trastuzumab, neither OS rate nor breast conservation rate was improved, although the combination did increase PCR or tPCR rate. These findings indicated that lapatinib is not recommended as single anti-HER-2-treatment in combination with chemotherapy and that combination of lapatinib with trastuzumab was not superior to that of trastuzumab alone.

He L et al., 2019 [12].

Do early HER2-overexpression breast cancer patients benefit from undergoing neoadjuvant trastuzumab and mastectomy? A meta-analysis.

Fragestellung

To assess the overall survival (OS) of early human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-enriched breast cancer patients after receiving neoadjuvant trastuzumab (NAT) compared to adjuvant trastuzumab (AT) treatment and the difference in local-regional relapse (LRR) rate with this tumor and treatment between women after mastectomy and women after breast-conserving therapy (BCT).

Methodik

Population:

- Early HER2-enriched breast cancer patients

Intervention:

- NAT or mastectomy

Komparator:

- AT or BCT treatment

Endpunkte:

- OS, local-regional relapse (LRR)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Web of Science, and Cochrane Library. The searching of citation was terminated as of 28th May 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 clinical studies
- The sample size ranged from 43 to 748 (median: 81.5), with a total number of 2366 subjects. The year range of included studies was 2008 to 2018.

Qualität der Studien:

A

Study	Yang2018	Voduc2010	Tanikaza2010	Straver2010	Peterson2014	Palmer2015	Ihemelandu2008	Herrero-Vicent2016	Gonzalez-Angulo2015	Gabos2010	Debled2015	Chatterjee2016
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Other bias	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

B

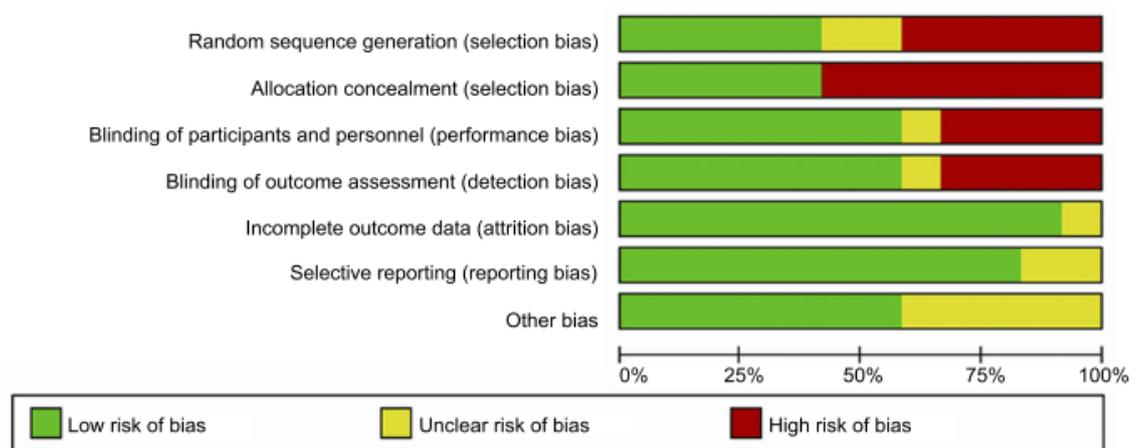


Figure 4 The assessment of risk of bias by the new Cochrane tool. **(A)** The risk of bias summary; **(B)** The risk of bias graph.

Studienergebnisse:

- The OS of NAT compared with that of AT was not significantly different (pooled OR=1.04; 95% CI, 0.47–2.33).
- There was a significantly lower LRR rate for patients with mastectomy compared to those with BCT (pooled OR=0.58; 95% CI, 0.38–0.89); however, subgroup analysis revealed that the significant advantage of LRR for mastectomy compared to BCT was only represented in women without trastuzumab treatment (pooled OR=0.52; 95% CI, 0.31–0.88) compared to those who received trastuzumab treatment (pooled OR=0.71; 95% CI, 0.34–1.49).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The OS of HER2-amplified breast tumor patients treated with NAT is equivalent to those with AT treatment. The LRR rate of those women who undergo mastectomy compared to BCT is

identical in the absence of trastuzumab treatment, but mastectomy reduces the LRR rate compared to BCT in women who receive trastuzumab treatment.

Kommentare zum Review:

- Siehe auch: Chen, Y. et al., 2018 [3]

Genuino AJ et al., 2019 [11].

Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to update the pooling of the relative treatment efficacy and safety of adjuvant trastuzumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in HER2positive EBC patients.

Methodik

Population:

- participating patients were HER2-positive EBC covering stage I, IIA, IIB, and IIIA

Intervention/Komparator:

- adjuvant trastuzumab plus any chemotherapy regimen (i.e., anthracycline-taxane regime, anthracycline-only regimen, taxane-only regimen)

Endpunkte:

- OS, DFS, LVEF

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 8 July 2017 was performed through two electronic databases (i.e. Medline via PubMed and Scopus)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / NOS

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight studies

Charakteristika der Population:

- The percentage of node-positive patients ranged from 52% to 100%, and hormone-receptor (HR)-positive patients were 40% to 73%. The percentage of patients who underwent mastectomy ranged from 36% to 67%.

Qualität der Studien:

- Among eight studies, most studies, 5/8 were rated as low risk for random sequence generation (N = 5), selective reporting (N = 7), and incomplete outcomes (N = 5). However,

most studies (N = 6) were unclear whether they had applied allocation concealment, whereas none of the studies applied blinding.

Studienergebnisse:

- OS: The pooled HR was 0.67 (95% CI: 0.61, 0.73, $P < 0.001$) with a degree of heterogeneity of 0%, which could be interpreted that the risk of death was decreased by about 33% in the trastuzumab-chemotherapy group compared to the chemotherapy alone group.
- DFS: The relative treatment effects of trastuzumab-chemotherapy regimen versus chemotherapy alone regimen on recurrence were moderately heterogeneous with the I² of 61.1% as shown in Figure 3. The pooled HR was 0.65 (95% CI: 0.55, 0.75, $P < 0.001$), suggesting significantly lower risk of recurrence in the trastuzumab-chemotherapy group, about 35% when compared to the chemotherapy alone group.
 - For the subgroup analysis based on intervention type, four RCTs administered trastuzumab with anthracycline-taxane chemotherapy regimens while two RCTs administered trastuzumab with any/mixed chemotherapy regimens (i.e., anthracycline-taxane chemotherapy, anthracycline-based chemotherapy, or taxane-based chemotherapy). The pooled subgroup HR for trastuzumab with any/mixed chemotherapy regimen type was significantly higher (HR 0.77; 95% CI: 0.68, 0.85, $P < 0.001$) compared to the pooled subgroup HR for trastuzumab with anthracycline-taxane chemotherapy regimen (HR 0.60; 95% CI: 0.54, 0.66, $P < 0.001$).
- CHF: The pooled RR for CHF was 3.71 (95% CI: 2.41, 5.71, $P < 0.001$), which could be interpreted that the risk of CHF in the trastuzumab-chemotherapy group increased by 3.71 times more compared to the chemotherapy alone group.
- LEVF: The pooled RR was 2.17 (95% CI: 1.11, 4.24, $P < 0.001$), suggesting a significantly higher risk of LVEF decline in the trastuzumab/chemotherapy group by 2.17 times more when compared to chemotherapy alone group.
 - For the subgroup analysis of LVEF decline based on intervention type, three RCTs administered trastuzumab with anthracycline-taxane chemotherapy regimen while two RCTs administered trastuzumab with any/mixed chemotherapy regimen type yielding the I² values of 40% and 0%, respectively. The pooled RRs of these two corresponding subgroups were 4.70 (95% CI: 2.98, 7.41, $P < 0.001$) and 1.32 (95% CI 0.74–2.36, $P = 0.350$), respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In the light of the most current and longest trial evidence available to date, combining adjuvant trastuzumab with chemotherapy is able to gain the benefits of OS and DFS over the risk of CHF but not for LVEF decline when compared to chemotherapy alone in HER2-positive EBC women. The currently available evidence under the subgroup analyses showed that administering adjuvant trastuzumab in a weekly cycle concurrently with anthracycline-taxane chemotherapy regimen is able to lower cardiogenetic toxicity than 3-week cycle given not much differences in the benefit of OS and DFS.

Kommentare zum Review:

- Siehe auch: Davari, M. et al., 2017 [4]

Chen S et al., 2019 [2].

Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

This systematic review evaluates the efficacy and safety of H (trastuzumab or trastuzumab emtansine ± chemotherapy) + P (pertuzumab) compared with those of H in HER2+ breast cancer patients.

Methodik

Population:

- patients with HER2+ breast cancer

Intervention:

- H (trastuzumab or trastuzumab emtansine ± chemotherapy) + P (pertuzumab)

Komparator:

- H (trastuzumab or trastuzumab emtansine ± chemotherapy)

Endpunkte:

- CR, PFS, OS, and the incidence of all-grade or grade ≥ 3 AEs or cardiac toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, COCHRANE, Science Direct, EMBASE, the clinical trial registry. Databases were searched for studies published between 2005 (based on the first reported trial of pertuzumab efficacy in humans) and December 30, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-six studies (9872 patients)
- Of these 26 studies, the 14 single-arm trials with 1098 patients included 13 studies describing pertuzumab combined with trastuzumab for the treatment of HER2+ breast cancer patients and one study describing pertuzumab combined with T-DM1 for the treatment of HER2+ breast cancer patients, and the 12 controlled trials with 8774 participants (4015 patients and 4759 patients in the experimental and control arms, respectively) included seven studies describing the treatment of patients with pertuzumab combined with trastuzumab versus trastuzumab alone and four studies describing the treatment of patients with pertuzumab combined with T-DM1 versus T-DM1 alone.

Qualität der Studien:

Table 2 Quality assessment of included studies

Study	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Bias from other resources
Shruti R. Tiwari 2016 [25]	Low risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Sandra M.Swain 2015 [19]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Sabino De Placido 2018 [33]	Low risk	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Rashmi K. Murthy 2018 [17]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
Peter Beitsch 2017 [10]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Nicholas J. Robert 2017 [32]	Low risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
Nadia Hussain 2018 [35]	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Mothaffar Rimawi 2017 [18]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Andersson M 2017 [26]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Manish Gupta 2013 [11]	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Unclear
M. Martin 2016 [13]	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Luca Gianni 2018 [22]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
Luca Gianni 2012 [15]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Kazuhiro Araki 2017 [14]	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	High risk
Kathy D. Miller 2014 [34]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Julia Foldi 2017 [23]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
José Baselga 2010 [30]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
JASMEET C. SINGH 2017 [24]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
Ian E.Krop 2016 [20]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk
Gunter von Minckwitz 2017 [16]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Edith A. Perez 2017 [21]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Edith A. Perez 2016 [27]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Chia C. Portera 2008 [31]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Chau Dang 2015 [28]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Bao D Dao 2015 [29]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
Ander Urruticoechea 2017 [9]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Studienergebnisse:

- Neoadjuvant setting: Four single-arm trials that included 205 patients were analyzed for the pCR rate in stage -III HER2+ breast cancer patients treated with neoadjuvant H+ P. The pCR rates ranged from 0.27 to 0.62 in the four studies, and the pooled results using a random effects model showed that the absolute pCR rate was 0.56 (95% CI, 0.45–0.63). Significant heterogeneity was observed ($I^2 = 82.4\%$; $P < 0.001$). In the sensitivity analysis, the estimated absolute rate equaled 0.59 (95% CI, 0.36–0.63) after removing the studies conducted by Luca Gianni and Jasmeet C. Singh.
- Four controlled trials including 1448 patients ($n = 383$ in the experimental H+ P groups and $n = 1065$ in the control H groups) were analyzed for the pCR rate in stage -III HER2+ breast

cancer patients. The pooled results using a fixed-effects model demonstrated that the pCR rate of the H+ P group was significantly higher than that of the H group (OR = 1.33; 95% CI, 1.08–1.63; P= 0.006). Low heterogeneity was found among the included individual studies (I² = 0.0%; P= 0.78). Moreover, the absolute pCR rates of the H+ P and H groups were estimated to equal 55 and 44%, respectively.

- A subgroup analysis based on the HR was conducted.
 - The analysis of pCR outcomes stratified by HR status revealed that the HR status contributes to the difference in efficacy between H+ P and H. A subgroup analysis of the four single-arm trials showed that the efficacy of H+ P in HR- (pCR rate range, 0.69–0.85; absolute rate = 0.77; 95% CI, 0.67–0.87; P < 0.001) was more significant than that in HR+ (pCR rate range, 0.26–0.68; absolute rate = 0.46; 95% CI, 0.21–0.70; P < 0.001). Significant heterogeneity was observed in the HR+ group (I² = 86.4%; P= 0.001)). The sensitivity analysis yielded an estimated absolute rate of 0.35 (95% CI, 0.21–0.70) after sequential exclusion of the study conducted by Jasmeet C. Singh. The subgroup analysis based on HR was performed in three studies, the results of the benefit ratio showed that there was a trend towards better pCR of HR- patients treated with H+ P compared to that of HR+ patients [absolute rate (HR-) = 0.68; absolute rate (HR+) = 0.39]. However, the results of comparison between group H+ P and group H on the efficacy of HR+/ HR- breast cancer patients showed that the efficacy of H+ P was not significantly better than that of H in HR+ (absolute rate = 0.39 versus 0.30) or HR- (absolute rate = 0.68 versus 0.51) breast cancer patients, and the pooled estimates using a fixed-effects model indicated no significant difference between HR+ (OR = 1.37; 95% CI, 0.88–2.13; P= 0.162) and HR- (OR = 1.37; 95% CI, 0.91– 2.07; P= 0.126) breast cancer patients.
- Rash, diarrhea, epistaxis, mucosal inflammation, and anemia were significantly more frequently observed with H + P than with H, whereas myalgia was less frequent (OR = 0.91; 95% CI, 0.82–1.01; p = 0.072), and no significant difference in cardiac toxicity was observed between these therapies (OR = 1.26; 95% CI, 0.81–1.95; P = 0.309). (→ Hinweis: Setting unklar)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the results of this systematic review and meta-analysis provide the first opportunity to compare the efficacy and safety of HER2 inhibitors with (H + P) or without pertuzumab (H) for patients with HER2+ breast cancer. Our meta-analysis confirms that H+ P is superior to H in the (neo)adjuvant treatment of HER2+ breast cancer, and increase the risk of acceptable and tolerable toxicity (rash, diarrhea, epistaxis, mucosal inflammation, and anemia). Based on the subgroup analysis of pCR, H+ P is a correct choice for the treatment of patients with HER2+/HR- breast cancer. The combined application of pertuzumab and HER2-targeted drugs is thus promising and potent.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Zhang, J. et al., 2017 [23] & Wu, D. et al., 2019 [19]

Wu YT et al., 2018 [21].

Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive locally advanced breast cancer.

Methodik

Population:

Intervention/Komparator:

- concurrent vs nonconcurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC

Endpunkte:

- pCR, CED, CF, CR, PR, BCS, OS, RFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane databases from inception until July 1, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle–Ottawa scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies

Qualität der Studien:

- All of the included studies were of moderate or high quality.

Studienergebnisse:

- The pCR rate was significantly higher in the concurrent use of trastuzumab and anthracycline group (45%) than that in the nonconcurrent use group (32%) (OR: 2.36, 95% CI: 1.69–3.30, P=0.0001).
- The pooled absolute rate of breast conservation surgery (BCS) was 48% (95% CI: 0.35–0.61) and 38% (95% CI: 0.14–0.62) in the experimental and control groups, respectively (OR: 1.10, 95% CI: 0.64–1.90, P=0.73).
- No significant differences were found in the left ventricular ejection fraction (LVEF), which decreased by .10% (OR: 1.26, 95% CI: 0.55–2.88, P=0.59), and in terms of cardiac failure (OR: 2.17, 95% CI: 0.24–19.84, P=0.49), when comparing the concurrent use of trastuzumab and anthracyclines with their non-concurrent use.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taken together, our study indicates that the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC for HER2-positive locally advanced breast cancer significantly improves the pCR rates without obvious increase in the cardiotoxicity events. During the period of follow-up, the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC was superior to the nonconcurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC in terms of RFS and OS. Our results support the efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab plus anthracycline-based NAC for certain patients with HER2-positive locally advanced breast cancer.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Wu, Yu-Tuan et al., 2018 [20]

Ding W et al., 2018 [6].

Anthracycline versus nonanthracycline adjuvant therapy for early breast cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to compare treatment outcomes for patients with EBC receiving adjuvant chemotherapy with non-anthracycline-contained regimens or anthracycline-contained regimens.

Methodik

Population:

- patients with EBC that had not spread out of the breast or the axillary lymph nodes; previously untreated patients who had undergone curative surgical resection

Intervention:

- non-anthracycline-contained regimens

Komparator:

- anthracycline-contained regimens

Hinweis: patients with standard postoperative radiotherapy and adjuvant hormonal treatment, in which tamoxifen or aromatase inhibitors were allowed, whereas trastuzumab or other targeted drugs were not allowed.

Endpunkte:

- DFS, OS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library. Trials were eligible if they were randomized, presented before April 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies / 14,451 patients

Charakteristika der Population:

Table 1							
Characteristics of included studies and outcome events.							
Trials	Jones 2009^[11]	Shulman 2014^[12]	Minckwitz 2015^[13]	Mavroudis 2016^[14]	Ejlertsen 2017^[15]	Goetz 2017^[16]	Harbeck 2017^[17]
Information of the included trials							
Trials	USOR 9735	CALGB 40101	ICE II-GBG 52	HORG	DBCg 07-READ	USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, NSABP B-49	WSG PlanB
Phases	III	III	II	III	III	III	III
Accrual dates	Between July 1, 1997, and January 5, 2000	Between 2002 and 2010	Between April 2009 and April 2013	Between October 2007 and December 2013	Between June 2008 and December 2012	Between May 29, 2007 and November 21, 2013	Between 2009 and 2011
Patient characteristics and study designs							
Inclusion criteria	Age 18 to 75 years; operable stage I-III invasive breast cancer	Age ≥18 years; operable breast cancer; pN0 ER+ T≥1cm; ER-; pN+;	Age ≥65 years; CCI≤2; cM0; pT1/2 pN0/1 high-risk; pT3/4 pN2/3;	Age 18 to 75 years; free margins; N+; HER2-	pN0 high-risk; pN+; TOP2A-Normal operable breast cancer;	pN0 high-risk; pN+; free margins; pT1-3; cM0;	Age ≤75 years; HER2-; cM0; free margins; pN0 high-risk; pN+
Study designs	AC 60/600 * 4 TC 75/600 * 4	AC 60/600 * 4 or 6 P 175 * 4 or 6	EC 90/600 * 4/CMF 500/40/600 * 6 nPX 100/2000 * 6	FEC 75/50/500 * 4 → T 75 * 4 TC 75/600 * 6	EC 90/600 * 3 → T 100 * 3 TC 75/600 * 6	TAC 75/50/500 * 6 TC 75/600 * 6	EC 90/600 * 4 → T 100 * 4 TC 75/600 * 6
Medium follow-up, mo	84	73.2	22.8	46	69	39.6	60
No. patients	AC: 510 TC: 506	AT: 1931 P: 1940	EC/CMF: 185 nPX: 124	FEC → T: 326 TC: 324	EC → T: 994 TC: 1006	TAC: 2062 TC: 2094	EC → T: 1227 TC: 1222
Outcomes assessment							
Primary end point	Disease-free survival; overall survival	Disease-free survival	Safety	3-Year disease-free survival rate	Disease-free survival	Invasive disease-free survival	Disease-free survival
Secondary end point	Disease-free survival (age, HER2 status, and hormone receptor status)	Overall survival	Invasive disease-free survival and overall survival	Overall survival	Overall survival;	Overall survival and safety	Overall survival and safety

+ = positive, - = negative, AC = doxorubicin and cyclophosphamide, AT = doxorubicin and doxorubicin, CALGB = Cancer and Leukemia Group B, CCI = Charlson Comorbidity Index, CMF = cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil, DBCG = Danish Breast Cancer Cooperative Group, EC = epirubicin and cyclophosphamide, ER = estrogen receptor, FEC = 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, HORG = Hellenic Oncology Research Group, ICE II-GBG = Investigational Chemotherapy for Elderly patients II —German Breast Group, nPX = Nab-paclitaxel and capecitabine, NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, P = paclitaxel, TAC = docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide, TC = docetaxel and cyclophosphamide, TOP2A = topoisomerase II a, USOR = United States Oncology Research, WSG = West German Study Group.

Qualität der Studien:

- For allocation concealment, the risk of bias was unclear in 2 RCTs with an allocation scheme which was not mentioned in the trials; and in the other 5 studies, the risk of bias was high. For random sequence generation, the risk of bias was unclear in 3 RCT studies and high in another one. For the attrition bias, the risk was high in 1 study.

Studienergebnisse:

- Significant differences in favor of anthracycline-contained regimens were seen in DFS (HR: 0.86; 95% CI: 0.78–0.95; P= .003) and in OS (HR: 0.85; 95% CI: 0.75–0.97; P=.01).
 - Subgroup analyses of DFS showed similar treatment effects by hormone-receptor status and nodal status, but differential effects by human epidermal growth factor receptor 2 status, menopausal status, and malignancy grade. Sensitive analysis showed that the DFS of taxanes and cyclophosphamide (TC) was noninferior to anthracycline-contained regimens.

Table 2

Subgroup analysis and sensitivity analysis for disease-free survival.

	HR (95% CI)	P	P%
1. Subgroup analysis			
Hormone-receptor status			
ER and PR (-)	0.98 (0.71, 1.35)	.09	55
ER and/or PR (+)	1.02 (0.86, 1.21)	.43	0
HER2 status			
HER2 -	1.01 (0.82,1.26)	.19	35
HER2 +	1.37 (0.59,3.16)	.46	-
Malignancy grade			
Grade ½	0.73 (0.53,1.00)	.29	20
Grade 3	1.36 (1.01,1.85)	.59	0
Nodal status			
0	0.97 (0.69, 1.36)	.86	-
1-3	0.95 (0.58, 1.54)	.16	50
4-10	0.80 (0.52,1.21)	.40	0
>10	0.80 (0.46,1.40)	.06	72
Menopausal status			
Postmenopausal	0.87 (0.63,1.20)	.29	10
Premenopausal	1.29 (0.92,1.79)	.88	0
2. Sensitivity analysis			
A vs TC	0.89 (0.79,1.00)	.26	24

+ = positive, - = negative, A = anthracycline contained regimen, CI = confidence interval, ER = estrogen receptor, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, HR = hazard ratio, PR = progesterone receptor, TC = docetaxel and cyclophosphamide.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Despite failing to show noninferior to the non-A in patients with EBC, it provided evidence that both regimens significantly improved the DFS and OS, and TC regimen may be noninferior to anthracycline-contained regimens.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [13].

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 (Februar 2020)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Management des Mammakarzinoms.

Methodik

- 3. Aktualisierung der Leitlinie 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).

Sonstige methodische Hinweise

- Februar 2020, Version 4.3: Umfassende redaktionelle Überarbeitung der Empfehlungskästen. Zusammengefasste Empfehlungen wurden in separate Empfehlungskästen übertragen. Durch die Überarbeitung wurden die Empfehlungsnummern geändert. Inhaltliche Änderungen fanden nicht statt.

Empfehlungen

Radiotherapie des DCIS

4.33.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Radiotherapie verringert das Lokalrezidivrisiko nach brust-erhaltender Therapie um bis zu 50%, bei niedrigem Risiko ist der Benefit für die Patientin jedoch gering. Die Möglichkeit einer Radiotherapie sollte der Patientin in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil angeboten werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [231, 281-284]
	Starker Konsens

Brusterhaltende Therapie

4.43.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung im Gesunden. Dabei ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Radiotherapie der gesamten Brust bezüglich des Überlebens der alleinigen Mastektomie gleichwertig.
	Leitlinienadaptation: [358, 359], Quellen: [363-369]
	Starker Konsens

4.44.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Es sollen alle entsprechenden Patientinnen mit oder ohne vorausgegangene primäre Systemtherapie über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der Mastektomie mit der Option einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden.
	Konsens

Mastektomie

4.45.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Mastektomie soll bei folgenden Indikationen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion • inflammatorisches Mammakarzinom (in der Regel auch bei pathologischer Komplettremission) • bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei absoluter Indikation zur Bestrahlung • Wunsch der aufgeklärten Patientin
Level of Evidence 2b	Leitlinienadaptation: [370] Quellen: [180, 371, 372]
	Konsens

4.46.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Unter Berücksichtigung von tumorfreien Resektionsrändern kann die Mastektomie auch als hautsparend mit oder ohne Erhalt des MAK durchgeführt werden.
Level of Evidence 2a	Quellen: [387-390]
	Starker Konsens

4.47.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Unter Berücksichtigung der Tumorlokalisierung und Tumorgröße kann bei multizentrischem Sitz im Einzelfall auf eine Mastektomie verzichtet werden.
Level of Evidence 2a	Quellen: [374-381]
	Starker Konsens

4.48.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine kontralaterale prophylaktische Mastektomie sollte bei Nicht-Mutationsträgerinnen bzw. bei Patientinnen ohne Nachweis einer familiären Hochrisikosituation zur Reduktion des kontralateralen Mammakarzinomrisikos nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 2b	Leitlinienadaptation: [359] Quellen: [160, 170, 391]
	Starker Konsens

Prädiktion adjuvanter systemischer Therapien

4.80.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie erhoben werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [417, 554, 555]
	Starker Konsens

4.81.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der HER2-Status für eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie erhoben werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [422, 461-463]
	Starker Konsens

4.82.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Menopausenstatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie erhoben werden.
Level of Evidence 1c	Quellen: [556]
	Starker Konsens

Prädiktive Faktoren im Rahmen einer neoadjuvanten Systemtherapie

4.83.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Verschiedene prädiktive Faktoren besitzen einen signifikanten Vorhersagewert für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission (pCR). Im Vorfeld einer neoadjuvanten Systemtherapie sollen erhoben werden: <ul style="list-style-type: none"> • Alter • cT* • cN* • histologischer Typ • histologisches Grading • ER- und PgR-Status • HER2-Status *Klinische Parameter
Level of Evidence 1a	Quellen: [557, 558]
	Starker Konsens

Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

4.86.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt, kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden. Hinweis für alle Empfehlungen: Alle Einzelpositionen sind „oder“-Verknüpfungen. „Und“-Verknüpfungen sind mit einem „und“ dargestellt.
Level of Evidence 1a	Quellen: [575-582]
	Starker Konsens

4.88.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	<p>Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken.</p> <p>Die Boostbestrahlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • soll daher bei allen ≤ 50 Jahre alten Patientinnen und • sollte bei > 51 Jahre alten Patientinnen nur bei erhöhtem lokalem Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, $> T1$).
Level of Evidence 1a	Quellen: [613-616]
	Starker Konsens
4.89.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine alleinige Teilbrustbestrahlung (als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust) kann bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [624-629]
	Starker Konsens
4.90.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal-positiven Mammakarzinomen.
	Quelle: [650]
	Starker Konsens

4.91.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Bei folgenden Situationen soll die Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert werden: <ul style="list-style-type: none"> • pT4 • pT3 pN0 R0 bei Vorliegen von Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion (L1), Grading G3, prämenopausal, Alter < 50 Jahre) • R1-/R2-Resektion und fehlender Möglichkeit der sanierenden Nachresektion a) Bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung regelhaft durchgeführt werden b) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung durchgeführt werden, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt (z. B. wenn HER2-positiv, triple-negativ, G3, L1, Ki-67 > 30%, > 25% der entfernten Lymphknoten tumorbefallen; Alter ≤ 45 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisation oder Tumorgröße > 2cm, oder ER-negativ). c) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten und Tumoren mit geringem Lokalrezidivrisiko (pT1, G1, ER-positiv, HER2-negativ, wenigstens 3 Eigenschaften müssen zutreffen) sollte auf die PMRT verzichtet werden. d) Bei allen anderen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll die individuelle Indikation interdisziplinär festgelegt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [270, 650-663]
	Konsens

Postmastektomie-Radiotherapie nach primär systemischer Therapie

4.92.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Postmastektomie-Radiotherapie am prätherapeutischen klinischen Stadium orientieren; bei pCR (ypT0 und ypN0) soll die Indikation im interdisziplinären Tumorboard abhängig vom Risikoprofil festgelegt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [664-667]
	Starker Konsens

Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

4.104.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, oder bei weiter bestehender Inoperabilität alleiniger oder präoperativer Strahlentherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [700, 701]
	Starker Konsens

Therapiesequenz von adjuvanter Systemtherapie und Radiotherapie

4.105.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Postoperative Chemotherapie und Radiotherapie sollen sequentiell erfolgen. Hinweis: die Überlegenheit einer speziellen Sequenz (erst Chemotherapie bzw. erst Radiotherapie) ist nicht belegt. Für die klinische Praxis hat sich die Sequenz von Chemotherapie mit nachfolgender Radiotherapie etabliert.
Level of Evidence 1b	Quellen: [710-713]
	Starker Konsens

4.106.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger RT sollte diese innerhalb einer 8-wöchigen Frist postoperativ eingeleitet werden.
Level of Evidence 2b	Quellen: [714, 715]
	Starker Konsens

4.107.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden. (Evidenzgrad 1a) Eine Therapie mit Trastuzumab kann während einer Strahlentherapie fortgeführt werden. Bei einer simultanen A.-mammaria-Lymphknoten-Bestrahlung soll das Vorgehen interdisziplinär festgelegt werden. (Evidenzgrad 4)
Level of Evidence 1a/4	Quellen: [593, 686, 687, 716]
	Starker Konsens

Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)

4.108.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. * (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens

4.109.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 580, 726-729]
	Starker Konsens

4.110.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	<p>Nach 5 Jahren Tamoxifen soll für jede Patientin mit einem ER+-Mammakarzinom die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden.</p> <p>Die Indikationsstellung sollte in der Abwägung des Rückfallrisikos und den therapieassoziierten Nebenwirkungen (Toxizität, verminderte Adhärenz) erfolgen (Empfehlungsgrad B).</p> <p>Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll der aktuelle Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden.</p>
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation: [737]
	Starker Konsens
4.111.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	<p>Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden.</p> <p>Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 - 10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen.</p> <p>Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.</p>
Level of Evidence 1a	Quellen: [726, 727, 738, 739, 741]
	Starker Konsens

4.112.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
	Konsens

4.113.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovariectomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.114.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovariectomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.115.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

Adjuvante Chemotherapie

4.116.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	<p>Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki-67 hoch) • Triple-negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ) • Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G 3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)
Level of Evidence 1a	Quellen: [180, 363, 751-754]
	Starker Konsens

4.117.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	<p>Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.</p>
Level of Evidence 1a	Quellen: [753, 755-759]
	Starker Konsens

4.118.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	<p>Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle).</p> <p>Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.</p>
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	Starker Konsens

4.119.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	Starker Konsens

4.120.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) können bei einem mittleren klinischen Risiko (≤ 3 befallene Lymphknoten) eine Alternative darstellen.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	Konsens

4.121.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Standard-Chemotherapie soll 18–24 Wochen dauern.
Level of Evidence 1a	Quellen: [751, 761, 766-774]
	Konsens

Neoadjuvante Therapie

4.122.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
	Starker Konsens

4.123.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

4.124.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens

4.125.	Evidenzbasiertes Statements
Level of Evidence 1a	Der Effekt (pathohistologische Remission) ist bei Hormonrezeptor-negativen Karzinomen am Größten.
	Quellen: [558, 560, 794, 795]
	Starker Konsens

4.126.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann.
	Starker Konsens

Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.127.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.128.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante Chemotherapiekombination

4.129.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn eine neoadjuvante Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 18-24 Wochen betragen. Bei HER2-positiven Tumoren und Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen. Bei HER2-Positivität und High-risk Situation (klinisch/sonographisch oder stanzbioptisch N+, Tumorgröße > 2cm) sollte die Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden.
	Starker Konsens

4.130.	Konsensbasiertes Statement
EK	Platinsalze erhöhen beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) unabhängig vom BRCA-Status die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate). Der Vorteil auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben ist nicht abschließend geklärt. Die Toxizität ist höher.
	Starker Konsens

Postneoadjuvante Behandlung

4.131.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei adäquater Anthrazyklin-Taxan-haltiger neoadjuvanter Chemotherapie ist bei Tumorresiduen in der Brust und/oder in den Lymphknoten keine zusätzliche adjuvante Chemotherapie zu empfehlen. Eine postneoadjuvante Chemotherapiebehandlung sollte nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Antikörpertherapie

4.132.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 1 cm (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Anthrazyklin gefolgt von einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab erhalten. Trastuzumab soll über eine Gesamtdauer von einem Jahr verabreicht werden.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [29, 180] De-no ^o -Recherche: [809]
	Starker Konsens

4.133.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab sollte vorzugsweise simultan mit der Taxan-Phase der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.
Level of Evidence 2a	Quelle: [810]
	Starker Konsens

4.134.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn die Indikation für eine Chemotherapie bei HER2+-Tumoren ≤ 5 mm vorliegt, sollte zusätzlich Trastuzumab gegeben werden. TCH (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab) kann über 6 Zyklen alle 3 Wochen adjuvant ebenfalls empfohlen werden. Die Kardiotoxizität ist geringer als nach Anthrazyklinen.
	Konsens

Adjuvante Therapie zur Verbesserung des knochenmetastasenfreien und Gesamtüberlebens

4.143.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1	Eine adjuvante Bisphosphonattherapie verlängert das knochenmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsuppression (außerhalb des Zulassungsstatus).
	Quellen: [866, 867]
	Starker Konsens
4.144.	Evidenzbasiertes Statement
1b	Für prämenopausale Patientinnen ohne Ovarsuppression kann derzeit keine Empfehlung für den adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten oder Denosumab gegeben werden.
	Quellen: [857, 866, 867]
	Starker Konsens

NICE, 2018 [15].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitlinien-Update; neue Empfehlungen gekennzeichnet
- 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 have reviewed the evidence and made new recommendations on the diagnosis and treatment of people with early and locally advanced breast cancer. These recommendations are marked [2018].
- For full details of the evidence and the guideline committee's discussions, see the evidence reviews. Information about how the guideline was developed, including details of the committee: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG101/history>

Recherche/Suchzeitraum:

- Unterschiedlich für verschiedene Leitlinienabschnitte (z.B. adjuvante Chemotherapie: September 2017)

LoE/ GoR:

- GRADE-Methodik

Sonstige methodische Hinweise

- Es existieren umfassende SRs zu einzelnen Teilen der Leitlinie, die hier nicht dargestellt werden, und die unter der o.g. Internetadresse abrufbar sind.

Recommendations

Adjuvant endocrine therapy for invasive breast cancer

- Offer tamoxifen as the initial adjuvant endocrine therapy for men and premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2009, amended 2018]
- Offer an aromatase inhibitor as the initial adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk at low risk of disease recurrence. Offer tamoxifen to women who are of disease recurrence, or if aromatase inhibitors are not tolerated or are contraindicated. [2009, amended 2018]

Ovarian function suppression

- Consider ovarian function suppression in addition to endocrine therapy for premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2018]
- Discuss the benefits and risks of ovarian function suppression in addition to endocrine therapy with premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. Explain to women that ovarian function suppression may be most beneficial for those women who are at sufficient risk of disease recurrence to have been offered chemotherapy. [2018]

Extended endocrine therapy

- Offer extended therapy (total duration of endocrine therapy of more than 5 years) with an aromatase inhibitor ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. [2018]
- Consider extended therapy (total duration of endocrine therapy of more than 5 years) with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at low risk of disease recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. [2018]
- Consider extending the duration of tamoxifen therapy for longer than 5 years for both premenopausal and postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2018]
- Discuss the benefits and risks of extended endocrine therapy with women.

Endocrine therapy for ductal carcinoma in situ

- Offer endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ER-positive DCIS if radiotherapy is recommended but not received. [2018]
- Consider endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ER-positive DCIS if radiotherapy is not recommended. [2018]

- Discuss the benefits and risks of endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ER-positive DCIS. Topics to discuss include those in table 3. [2018]

Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer

- For people with breast cancer of sufficient risk that chemotherapy is indicated, offer a regimen that contains both a taxane and an anthracycline. [2018]
- Discuss with people the benefits and risks of adding a taxane to anthracycline-containing regimens. Topics to discuss include e.g.:
 - the benefits of reduced cardiac toxicity and reduced nausea
 - the risks of additional side effects, including neuropathy, neutropenia and hypersensitivity
 - the different side effects and dosing frequencies of different docetaxel and paclitaxel regimens, and the additional clinic visits that may be needed
 - that absolute benefit is proportional to absolute risk of recurrence. [2018]
- Weekly and fortnightly paclitaxel should be available locally because these regimens are tolerated better than 3-weekly docetaxel, particularly in people with comorbidities. [2018]

Biological therapy

- Offer adjuvant trastuzumab for people with T1c and above HER2-positive invasive breast cancer, given at 3-week intervals for 1 year in combination with surgery, chemotherapy and radiotherapy as appropriate. [2009, amended 2018]
- Consider adjuvant trastuzumab for people with T1a/T1b HER2-positive invasive breast cancer, taking into account any comorbidities, prognostic features and possible toxicity of chemotherapy. [2018]
- Assess cardiac function before starting treatment with trastuzumab [2009]
- Use trastuzumab with caution in people with HER2-positive invasive breast cancer who have any of the following:
 - a baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) of 55% or less
 - a history of, or current, congestive heart failure
 - a history of myocardial infarction
 - angina pectoris needing medication
 - cardiomyopathy
 - cardiac arrhythmias needing medical treatment
 - clinically significant valvular heart disease
 - haemodynamic effective pericardial effusion
 - poorly controlled hypertension. [2009, amended 2018]
- Repeat cardiac function assessments every 3 months during trastuzumab treatment. If the LVEF drops by 10 percentage (ejection) points or more from baseline and to below 50%, suspend trastuzumab treatment. Restart trastuzumab only after reassessing cardiac function and discussing the possible benefits and risks. Cardiac function assessments should also be repeated every 6 months following discontinuation of treatment until 24 months from the last administration of trastuzumab. [2009, amended 2018]

Adjuvant bisphosphonate therapy

- Offer bisphosphonates (zoledronic acid or sodium clodronate) as adjuvant therapy to postmenopausal women with node-positive invasive breast cancer. [2018]
- Consider bisphosphonates (zoledronic acid or sodium clodronate) as adjuvant therapy for postmenopausal women with node-negative invasive breast cancer and a high risk of recurrence. [2018]
- Discuss the benefits and risks of bisphosphonate treatment with women, particularly the risk of osteonecrosis of the jaw, atypical femoral fractures and osteonecrosis of the external auditory canal. Follow the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency/Commission on Human Medicines (MHRA/CHM) advice on bisphosphonates. [2018]

Radiotherapy after breast-conserving surgery

- Offer whole-breast radiotherapy to women with invasive breast cancer who have had breast-conserving surgery with clear margins. [2018]
- Consider partial breast radiotherapy (as an alternative to whole-breast radiotherapy) for women who have had breast-conserving surgery for invasive cancer (excluding lobular type) with clear margins and who:
 - have a low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 50 and over with tumours that are 3 cm or less, N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
 - have been advised to have adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]
- When considering partial breast radiotherapy (see recommendation 1.10.4), discuss the benefits and risks, and explain that:
 - local recurrence with partial breast radiotherapy at 5 years is equivalent to that with whole-breast radiotherapy
 - the risk of local recurrence beyond 5 years is not yet known
 - there is a potential reduction in late adverse effects. [2018]
- When delivering partial breast radiotherapy, use external beam radiotherapy. [2018]
- Consider omitting radiotherapy for women who:
 - have had breast-conserving surgery for invasive breast cancer with clear margins and
 - have a very low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 65 and over with tumours that are T1N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
 - are willing to take adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]
- Consider adjuvant radiotherapy for women with DCIS following breast-conserving surgery with clear margins, and discuss with them the possible benefits and risks of radiotherapy (also see surgery to the breast). [2009, amended 2018]

Radiotherapy after mastectomy

- Offer adjuvant postmastectomy radiotherapy to people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer or involved resection margins. [2018]
- Consider adjuvant postmastectomy radiotherapy for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. [2018]
- Do not offer radiotherapy following mastectomy to people with invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most people who have lymph node-negative breast cancer). [2018]

Neoadjuvant chemotherapy

- Offer neoadjuvant chemotherapy to people with ER-negative invasive breast cancer as an option to reduce tumour size. [2018]
- Offer neoadjuvant chemotherapy to people with HER2-positive invasive breast cancer in line with the NICE technology appraisal on pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. [2018]
 - Recommendation from the NICE appraisal: Pertuzumab, in combination with trastuzumab and chemotherapy, is recommended, within its marketing authorisation, as an option for the neoadjuvant treatment of adults with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer; that is, in patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory or early-stage breast cancer at high risk of recurrence. It is recommended only if the company provides pertuzumab with the discount agreed in the patient access scheme. [16]
- Consider neoadjuvant chemotherapy for people with ER-positive invasive breast cancer as an option to reduce tumour size if chemotherapy is indicated. [2018]

Neoadjuvant chemotherapy regimens

- For people with triple-negative invasive breast cancer, consider a neoadjuvant chemotherapy regimen that contains both a platinum [2018] and an anthracycline.
- Discuss the benefits and risks of adding a platinum to an anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy regimen. Topics to discuss include those in table 6, and particularly the risk of increased toxicity. [2018]

Neoadjuvant endocrine therapy

- Consider neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer as an option to reduce tumour size if there is no definite indication for chemotherapy. [2018]
- Advise premenopausal women that neoadjuvant chemotherapy may be more likely to produce a clinical response than neoadjuvant endocrine therapy, but that some tumours do respond to neoadjuvant endocrine therapy. [2018]
- Discuss with women the benefits and risks of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy. [2018]

Radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy

- Offer local treatment with mastectomy (or, in exceptional cases, breast-conserving surgery) followed by radiotherapy to people with locally advanced or inflammatory breast cancer that has been treated with neoadjuvant chemotherapy. [2009]
- Offer postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy if post-treatment histology shows node-positive (macrometastases) breast cancer or involved resection margins. [2018]
- Offer postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy if pretreatment investigations show node-positive (macrometastases) breast cancer. [2018]
- Consider postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy if post-treatment histology shows node-negative T3 breast cancer. [2018]

- Consider postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy if pretreatment investigations show node-negative T3 breast cancer. [2018]

Burstein, H. J. et al., 2019 [1]

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To update the ASCO clinical practice guideline on adjuvant endocrine therapy based on emerging data about the optimal duration of aromatase inhibitor (AI) treatment.

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.

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2012 to 2018

LoE/GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Guide for Rating Strength of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

Recommendations

1a What adjuvant endocrine treatments should be offered to postmenopausal women with hormone receptor–positive breast cancer?

- Women diagnosed with hormone receptor–positive breast cancer who are postmenopausal should be offered adjuvant endocrine therapy with one of the following initial options:
 - Many women with node-negative breast cancer are potential candidates for and may be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment based on considerations of recurrence risk using established prognostic factors. However, as the recurrence risk is lower, the benefits are likely narrower for such patients. Women with low-risk node-negative tumors should not routinely be offered extended therapy.
 - Women with node-positive breast cancer should be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment.

- Women who receive extended adjuvant endocrine therapy should receive no more than 10 years of total treatment.
- As prevention of secondary or contralateral breast cancers is a major benefit of extended AI therapy and overall survival is not, the risk of second breast cancers (or not) based on prior therapy should inform the decision to pursue extended treatment.
- Extended therapy carries ongoing risks and side effects, which should be weighed against the potential absolute benefits of longer treatment, in a shared decision-making process between the clinical team and the patient.

Qualifying statement: To date, none of the studies have shown improvement in overall survival with longer-duration AI therapy. As such, the recommendations on extended adjuvant AI therapy are based on benefits that include prevention of distant recurrence and prevention of second breast cancers.

If tamoxifen is administered first, how long should it be continued before the switch to an AI?

- Tamoxifen for an initial duration of 5 years, then a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Evidence Quality: High, Strength of recommendation: Strong); or
- Tamoxifen for a duration of 2-3 years and a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 7-8 years of adjuvant endocrine therapy. (Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)

Are there specific patient populations that derive different degrees of benefit from an AI compared with tamoxifen?

- A specific marker or clinical subset that predicts which adjuvant treatment strategy (tamoxifen alone, AI alone, or AI and tamoxifen based) is best has not been identified. Among men with breast cancer, tamoxifen remains the standard adjuvant endocrine treatment. The CYP2D6 genotype is not recommended to select adjuvant endocrine therapy. Caution with concurrent use of CYP2D6 inhibitors (such as bupropion, paroxetine, or fluoxetine) and tamoxifen is recommended because of drug-drug interactions.

What are the toxicities and risks of adjuvant endocrine therapy?

- Clinicians should consider adverse effect profiles, patient preferences, and pre-existing conditions when they discuss adjuvant endocrine strategies. Adverse effect profiles should be discussed with patients when available treatment options are presented. Clinicians may recommend that patients change treatments if adverse effects are intolerable or patients are persistently noncompliant with therapy.

Are AIs effective adjuvant therapy for women who are premenopausal at the time of diagnosis?

- Women diagnosed with hormone receptor–positive breast cancer who are pre/perimenopausal should be offered adjuvant endocrine therapy as follows:
 - Tamoxifen for an initial duration of 5 years.
 - After 5 years, women should receive additional therapy based on menopausal status:
 - If women are pre/perimenopausal, or if menopausal status is unknown or cannot be determined, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years. (Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or

- If women have become definitively postmenopausal, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years or should switch to up to 5 years of AI for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Evidence Quality for tamoxifen: High, Evidence Quality for AI: High; Strength of Recommendation: Strong)

Can the third generation AIs be used interchangeably? / What is the appropriate sequence of adjuvant endocrine therapy?

- Women who are postmenopausal and are intolerant of either tamoxifen or an AI should be offered the alternative type of adjuvant endocrine therapy.
- If women have received an AI but discontinued treatment at , 5 years, they may be offered tamoxifen for a total of 5 years. (Type: Informal consensus, Evidence Quality: Low, Strength of Recommendation: Weak)
- If women have received tamoxifen for 2-3 years, they should be offered a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 7-8 years of adjuvant endocrine therapy.
- Women who have received 5 years of tamoxifen as adjuvant endocrine therapy should be offered additional adjuvant endocrine treatment.
- If women are postmenopausal, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years or should switch to up to 5 years of AI for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)
- If women are pre/perimenopausal or menopausal status cannot be ascertained, they should be offered 5 additional years of tamoxifen for a total of 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)

Should premenopausal women with ER-positive tumors receive adjuvant ovarian suppression in addition to standard adjuvant therapy and, if so, in which subsets of patients?

- The Panel recommends that higher-risk patients should receive ovarian suppression in addition to adjuvant endocrine therapy, whereas lower-risk patients should not.

Qualifying statement: The Panel notes that two prospective studies did not show overall clinical benefit for the addition of ovarian suppression to tamoxifen in premenopausal, ER-positive breast cancer. However, in a large subset of women with higher-risk cancers, nearly all of whom received chemotherapy but remained premenopausal, ovarian suppression added to tamoxifen reduced the risk of breast cancer recurrence. Because of the design of the clinical trials, there are few definitive criteria by which to define risk.

- Women with stage II or III breast cancers who would ordinarily be advised to receive adjuvant chemotherapy should receive ovarian suppression in addition to endocrine therapy.
- Women with stage I or II breast cancers at higher risk of recurrence, who might consider chemotherapy, may also be offered ovarian suppression in addition to endocrine therapy.
- Women with stage I breast cancers that do not warrant chemotherapy should receive endocrine therapy but not ovarian suppression.
- Women with node-negative cancers ≤ 1 cm (T1a, T1b) should receive endocrine therapy but not ovarian suppression.

Qualifying statements: The standard duration of ovarian suppression in the included trials was 5 years. With no comparative data available on alternative durations, the Panel supports ovarian suppression for 5 years.

To date, there is no adequate evidence to assess the benefit of adjuvant ovarian suppression in women at sufficient risk to warrant chemotherapy compared with 10 years of tamoxifen.

There is no current role for ovarian suppression as adjuvant therapy in ER-negative breast cancers.

There are substantial adverse effects to ovarian suppression. Clinicians and patients should consider the tradeoffs of adverse effects when they choose ovarian suppression.

The long-term effects of ovarian suppression on breast cancer risk and survival are not yet established.

If ovarian suppression is recommended, should ovarian suppression be administered in combination with tamoxifen or an AI?

- Ovarian suppression may be administered with either tamoxifen or an AI.

Qualifying statements: Tamoxifen and AI therapy differ in their adverse effect profiles, which may affect patient preferences. Clinicians should be alert to the possibility of incomplete ovarian suppression with GnRH agonist therapy and should evaluate patients in whom there is concern for residual ovarian function.

Denduluri N et al., 2018 [5].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To update key recommendations of the ASCO guideline adaptation of the Cancer Care Ontario guideline on the selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for early breast cancer and adjuvant targeted therapy for breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed search for reports published from July 2015 to December of 2017



LoE/GoR

Guide for Types of Recommendations

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Guide for Rating Strength of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

Recommendations

- Recommendations from 2016 ASCO Guideline Adaptation and from the ASCO 2018 Focused Guideline Update

Recommendation	Evidence Rating
<p>Patients with early-stage, HER2-negative breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery following standard anthracycline- and taxane-based preoperative therapy may be offered up to six to eight cycles of adjuvant capecitabine</p> <p><i>Qualifying Statements.</i> If clinicians decide to use capecitabine, then the Expert Panel preferentially supports the use of adjuvant capecitabine in patients with hormone receptor-negative, HER2-negative breast cancer. The capecitabine dosage used in the CREATE-X study (1,250 mg/m² twice daily) is associated with higher toxicity in patients \geq 65 years old. Clinicians may add 1 year of adjuvant pertuzumab to trastuzumab-based combination chemotherapy for patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.</p>	<p>Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: intermediate Strength of recommendation: moderate</p>
<p><i>Qualifying Statements.</i> The Expert Panel preferentially supports pertuzumab in the node-positive, HER2-positive population in view of the clinically insignificant absolute benefit observed among node-negative patients. After a median follow-up of 3.8 years, pertuzumab was found to offer a modest disease-free survival benefit; the first planned interim analysis did not show an overall survival benefit. There are no data to guide the duration of pertuzumab treatment for patients who received neoadjuvant pertuzumab and achieved a pathologic complete response. Clinicians may use extended adjuvant therapy with neratinib for patients with early-stage, HER2-positive breast cancer. Neratinib causes substantial diarrhea, and diarrhea prophylaxis must be used.</p>	<p>Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: moderate</p>
<p><i>Qualifying Statements.</i> The Expert Panel preferentially favors use of neratinib treatment for hormone receptor-positive and node-positive patients. At 5.2-years of follow-up, no overall survival benefit has been observed. Patients who began receiving neratinib within 1 year of trastuzumab completion appeared to derive the greatest benefit. There are no data on the added benefit of neratinib treatment for patients who also received pertuzumab in the neoadjuvant or adjuvant setting.</p>	<p>Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: moderate</p>

• Recommendations Unchanged From 2016 Guideline Adaptation

In patients who can tolerate it, use of a regimen containing anthracycline-taxane is considered the optimal strategy for adjuvant chemotherapy, particularly for patients deemed to be at high risk.
For patients with high-risk disease who will not receive a taxane, an optimal-dose, anthracycline, three-drug regimen (cumulative dose of doxorubicin ≥ 240 mg/m ² or epirubicin ≥ 600 mg/m ² but not > 720 mg/m ²) that contains cyclophosphamide is recommended. The cumulative dose of doxorubicin in two-drug regimens should not exceed 240 mg/m ² .
The addition of gemcitabine or capecitabine to an anthracycline-taxane regimen is not recommended for adjuvant chemotherapy.
In patients age ≥ 65 years, capecitabine is not recommended as an adjuvant chemotherapy option in lieu of standard regimens such as doxorubicin-cyclophosphamide or cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide).
For patients in whom anthracycline-taxane is contraindicated, cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide) is an acceptable chemotherapy alternative to doxorubicin-cyclophosphamide. Of note, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx) on the basis of convenience and tolerability despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.
These adjuvant chemotherapy regimens can be used for patients with early breast cancer: <ul style="list-style-type: none"> • Fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 3 \rightarrow$ docetaxel $\times 3$ (superior to fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 6$) • Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ docetaxel $\times 4$ (superior to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$) • Docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$ (superior to fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$) • Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ paclitaxel administered once per week • Dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide \rightarrow paclitaxel administered once every 2 weeks • Dose-dense epirubicin 90 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m² every 2 weeks for 4 cycles \rightarrow paclitaxel 175 mg/m² every 2 weeks for 4 cycles
Docetaxel-cyclophosphamide $\times 4$ is recommended as an alternative to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$ and offers improved disease-free survival and overall survival. Classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil with oral cyclophosphamide for six cycles is another option. As mentioned, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx) on the basis of its convenience and tolerability despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.
Only patients with HER2-positive breast cancer (overexpressed based on immunohistochemistry [3+] or amplified based on in situ hybridization [ratio ≥ 2.0 or average HER2 copy number ≥ 6.0]) should be offered adjuvant trastuzumab.
Trastuzumab plus chemotherapy is recommended for all patients with HER2-positive, node-positive breast cancer and for patients with HER2-positive, node-negative breast cancer (> 1 cm)
Trastuzumab therapy can be considered in small, node-negative tumors (≤ 1 cm).
Trastuzumab can be administered with any acceptable adjuvant chemotherapy regimen.
The administration of trastuzumab concurrently with the anthracycline component of a chemotherapy regimen is not recommended, because of the potential for increased cardiotoxicity.
Trastuzumab should be preferentially administered concurrently (not sequentially) with a nonanthracycline chemotherapy regimen.
Less cardiotoxicity is seen with docetaxel-carboplatin-trastuzumab than with doxorubicin-cyclophosphamide and docetaxel-carboplatin-trastuzumab is recommended for patients at higher risk for cardiotoxicity.
No phase III evidence exists for the addition of trastuzumab to some chemotherapy regimens, such as docetaxel-cyclophosphamide. However, those regimens might be in use and are reasonable options, particularly for mitigating cardiotoxicity in certain patients.
Patients should be offered 1 year total of adjuvant trastuzumab with regular assessments of cardiac function during that period.
Abbreviations: IV, intravenous; TAILORx, Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, Feb 2020) am 04.02.2020

#	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	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti]
4	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) 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 study[pt] OR validation study[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[ti] 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]))))))))
8	((#7) AND ("2015/02/01"[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 04.02.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti] OR mamma*[ti]
3	((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	(((#6) AND ("2015/02/01"[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. **Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al.** Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019;37(5):423-438.
2. **Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M.** Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):973.
3. **Chen Y, Shi XE, Tian JH, Yang XJ, Wang YF, Yang KH.** Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(20):e10634.
4. **Davari M, Amani B, Mokarian F, Hoseini M, Akbarzadeh A, Heidarzadeh Khoramabadi N.** Effectiveness of trastuzumab as adjuvant therapy in patients with early stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran* 2017;31:88.
5. **Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al.** Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;36(23):2433-2443.
6. **Ding W, Li Z, Wang C, Dai J, Ruan G, Tu C.** Anthracycline versus nonanthracycline adjuvant therapy for early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(42):e12908.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; IV Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 30.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-534/AM-RL-VI-Off-label-2019-06-18.pdf>.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung): in der Fassung vom 21. März 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466); in Kraft getreten am 01. April 2006; 20. Dezember 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.03.2019 B6); in Kraft getreten am 20. März 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1780/KHMe-RL_2018-12-20_iK-2019-03-20_AT-19-03-2019-B6.pdf.
9. **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 18. Februar 2016 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, entzündlich oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvanz, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 16.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-188/2016-02-18_Geltende-Fassung_Pertuzumab_nAWG_D-177.pdf.
10. **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 20. Dezember 2018 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018.

[Zugriff: 01.08.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-376/2018-12-20_Geltende-Fassung_Pertuzumab-nAWG_D-363.pdf.

11. **Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A.** Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12(8):815-824.
12. **He L, Wu Q, Xiong J, Su Z, Zhang B, Song Y.** Do early HER2-overexpression breast cancer patients benefit from undergoing neoadjuvant trastuzumab and mastectomy? A meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:8043-8054.
13. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 02.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 11.02.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.
14. **Ma W, Zhao F, Zhou C, Zhang Y, Zhao Y, Li N, et al.** Targeted neoadjuvant therapy in the HER-2-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2019;12:379-390.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management [online]. 07.2018. London (GBR): 2018. [Zugriff: 30.07.2019]. (NICE guideline; Band 101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 24.03.2020]. (Technology appraisal guidance; Band TA424). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta424>.
17. **Pathak M, Dwivedi SN, Deo SVS, Thakur B, Sreenivas V, Rath GK.** Effectiveness of Added Targeted Therapies to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2019;19(6):e690-e700.
18. **Wang Y, He L, Song Y, Wu Q, Wang H, Zhang B, et al.** The tumour response of postmenopausal hormone receptor-positive breast cancers undergoing different types of neoadjuvant therapy: a meta-analysis. *BMC Womens Health* 2020;20(1):17.
19. **Wu D, Chen T, Jiang H, Duan C, Zhang X, Lin Y, et al.** Comparative Efficacy and Tolerability of Neoadjuvant Immunotherapy Regimens for Patients with HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *J Oncol* 2019;2019:3406972.
20. **Wu YT, Xu Z, Arshad B, Wu JS, Zhang K, Wu H, et al.** Significantly higher pathologic complete response (pCR) after the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2018;9(17):3168-3176.
21. **Wu YT, Xu Z, Zhang K, Wu JS, Li X, Arshad B, et al.** Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1789-1797.
22. **Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A.** Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(2):Cd012873. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012873.pub2>.

23. **Zhang J, Li J, Zhu C, Song Y, Xia F, Ma X.** Safety and efficacy of the addition of pertuzumab to T-DM1 +/- taxane in patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:3235-3244.