



IQWiG-Berichte – Nr. 1333

**Pembrolizumab  
(Mammakarzinom) –**

**Addendum zum Auftrag A21-145**

**Addendum**

Auftrag: A22-36  
Version: 1.0  
Stand: 14.04.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Pembrolizumab (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-145

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

30.03.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-36

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sebastian Meller
- Lars Beckmann
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter**

Pembrolizumab, Triple-negativer Brustkrebs, Nutzenbewertung, NCT02819518

**Keywords**

Pembrolizumab, Triple Negative Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02819518

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Zusammenfassung.....</b>	<b>3</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>5</b>
<b>Anhang A .....</b>	<b>6</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie .....	3
Tabelle 2: Pembrolizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
Tabelle 3: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie .....	6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CPS	Combined positive Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-L1	Programmed-Death-Ligand-1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNBC	Triple-negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom)
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 30.03.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-145 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) aus der Studie KEYNOTE 355 anhand der Angaben im Dossier unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Klarstellung zur Operationalisierung.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) mit Programmed-Death-Ligand-1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 10$ ), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KEYNOTE 355 herangezogen. In der Nutzenbewertung wurde die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit CPS  $> 10$  betrachtet, die einer Chemotherapie mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vor Randomisierung zugewiesen wurden.

Aus dem Dossier [2] ging für den Endpunkt Abbruch wegen UEs nicht hervor, ob er als Abbruch mindestens eines Wirkstoffes oder als Abbruch aller Wirkstoffe operationalisiert war (siehe Dossierbewertung A21-145 [1]).

In seiner Stellungnahme [3] stellt der pU klar, dass in der Analyse diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die mindestens einen Wirkstoff abgebrochen haben.

Die im Dossier vorliegende Auswertung wird dementsprechend als verwertbar angesehen.

### Verzerrungspotenzial

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials ist für den Endpunkt Abbruch wegen UEs dabei die Ergebnissicherheit jedoch eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

### Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs. Ergebnisse zu häufigen Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt.



Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup>

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup>		Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>KEYNOTE 355</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
Abbruch wegen UEs <sup>c, d</sup>	95	n. e. [23,5; n. b.] <sup>e</sup> 24 (25,3)	47	n. e. [19,9; n. b.] <sup>e</sup> 4 (8,5)	2,43 [0,84; 7,02]; 0,101
<p>a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</p> <p>b. Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein); 2-seitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>c. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</p> <p>d. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>e. eigene Umrechnung von Wochen in Monate (Monat = Woche x 7 x 12 / 365,25)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

## 2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab aus der Dossierbewertung A21-145 nicht [1].

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-145 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Pembrolizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq 10$ ), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben <sup>b</sup>	eine anthrazyklin- und / oder <b>taxanhaltige systemische Therapie</b> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierender, inoperabler Erkrankung, die isoliert vorliegt, d. h. ohne Nachweis von Fernmetastasen, zum einen eine Strahlentherapie als etwaige kurative Option nicht in Betracht kommt und zum anderen Maßnahmen mit dem Ziel eine Operabilität zu erreichen, z. B. neoadjuvante Therapie, falls eine solche angezeigt ist, ausgeschöpft worden sind</p> <p>c. der pU wählt Paclitaxel und nab-Paclitaxel aus</p> <p>d. In die Studie KEYNOTE 355 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 12.04.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-145\\_pembrolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-145_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 31.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/757/#dossier>.
3. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1289: Pembrolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung.: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/757/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

**Anhang A Ergebnisse zu häufigen Abbrüchen wegen UEs**Tabelle 3: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> N = 95	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> N = 47
<b>KEYNOTE 355</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UES<sup>c, d</sup></b>	24 (25,3)	4 (8,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,1)	0 (0)
Leukopenie	1 (1,1)	0 (0)
Augenerkrankungen	1 (1,1)	0 (0)
zystisches Makulaoedem	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,1)	0 (0)
Pankreatitis	1 (1,1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,1)	0 (0)
Schleimhautentzündung	1 (1,1)	0 (0)
Oedem peripher	1 (1,1)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (2,1)	0 (0)
autoimmune Hepatitis	1 (1,1)	0 (0)
Lebererkrankung	1 (1,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (4,2)	1 (2,1)
Paronychie	1 (1,1)	0 (0)
Pneumonie	1 (1,1)	1 (2,1)
Sepsis	1 (1,1)	0 (0)
Staphylokokkeninfektion	1 (1,1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,1)	0 (0)
Alkoholvergiftung	1 (1,1)	0 (0)
Untersuchungen	4 (4,2)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (3,2)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (2,1)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (1,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (2,1)
Appetit vermindert	0 (0)	1 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (2,1)	1 (2,1)
Arthralgie	1 (1,1)	0 (0)
Polyarthritits	1 (1,1)	0 (0)
Sklerodermie	0 (0)	1 (2,1)

Tabelle 3: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Placebo + Chemotherapie<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>a</sup> N = 95	Placebo + Chemotherapie <sup>a</sup> N = 47
Erkrankungen des Nervensystems	4 (4,2)	1 (2,1)
Periphere Neuropathie	2 (2,1)	1 (2,1)
Periphere motorische Neuropathie	1 (1,1)	0 (0)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,1)	0 (0)
Beckenschmerz	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (3,2)	0 (0)
Dyspnoe	1 (1,1)	0 (0)
Pneumonitis	2 (2,1)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (1,1)	0 (0)
Dermatitis allergisch	1 (1,1)	0 (0)
<p>a. für die ausgewertete Teilpopulation: Paclitaxel oder nab-Paclitaxel  b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen  c. ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung  d. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		