

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

9. März 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie
(Mammakarzinom, triple-negativ)**

veröffentlicht am 15. Februar 2022

Vorgangsnummer 2021-11-15-D-752

IQWiG Bericht Nr. 1289

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) in Kombination mit Chemotherapie ist das zweite Verfahren zur Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom. Die Zulassung ist beschränkt auf Patient*innen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) ohne vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung sowie Nachweis einer PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10). Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Chemotherapie	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht mehr dem aktuellen Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten, triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-Expression. Standard bei Patient*innen, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen, ist die Therapie mit Atezolizumab + nabPaclitaxel, damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Wahl einer Monotherapie mit Taxanen als alleinige Chemotherapie ist fragwürdig, auch viele Patient*innen mit Taxanen vorbehandelt sind. In der KEYNOTE-355-Studie wählte die Mehrzahl der behandelnden Ärzt*innen die Kombination Gemcitabin + Carboplatin als Chemotherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Chemotherapie + Pembrolizumab vs Pembrolizumab ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE-355.
- Pembrolizumab führte in der Gesamtpopulation zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. In der Gruppe von Patientinnen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS ≥ 10) führte Pembrolizumab zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3-4 Jahren. Diese Unterschiede zeigen sich in der Gesamtstudie und in der durch die ZVT induzierten Analyse der Subgruppe von Patientinnen mit Taxan-Monotherapie.
- Die Nebenwirkungen entsprechen der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- Der IQWiG-Bericht ist wenig hilfreich. Es fehlt die Diskussion der zweckmäßigen Vergleichstherapie, auch scheint die Studie IMpassion131 nicht bekannt zu sein.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Daten zu Pembrolizumab bestätigen die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient*innen mit PD-L1-positivem, metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom.

2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 70.200 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 29,5% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Patientin [2, 3, 4, 5].

3. Stand des Wissens

Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik [6]. Als triple negativ werden Mammakarzinome mit fehlender Expression von Östrogenrezeptor (ER, <1% positive Zellen), Progesteronrezeptor (PR <1% positive Zellen) und HER-2 (Score ≤ 2 und FISH negativ) klassifiziert. Das triple-negative Mammakarzinom ist biologisch heterogen. Beim invasiv duktalem Karzinom entspricht das triple-negative Karzinom dem molekularen Subtyp „basal-like“. Diese Patientinnen haben eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Rezidivrisiko.

Die schlechte Prognose der Patient*innen mit triple-negativem Mammakarzinom im Vergleich zu den anderen Subtypen des Mammakarzinoms ist wesentlich durch die ungünstige Tumorbiologie und, mit Ausnahme der Poly(ADP-ribose)-Polymerasen Inhibitoren (PARPi) bei gBRCAmut und Atezolizumab bei PD-L1-Positivität, durch das Fehlen zielgerichteter Therapiemöglichkeiten bedingt [7]. In einer Übersicht aus Deutschland lagen die Ansprechrate bei 23%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 5,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 17,5 Monaten [8].

Wirksam sind Zytostatika derselben Substanzklassen, die auch bei anderen Subgruppen des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt werden, einschl. Mikrotubulus-Inhibitoren, Anthrazyklinen, Alkylanzien und Nukleosid-Analoga, auch in Kombination. Eine relativ höhere Ansprechrate beim triple negativen Mammakarzinom wird für Platinderivate beschrieben, insbesondere bei Vorliegen von Keimbahnmutationen der BRCA-Gene [2].

In den vergangenen Jahren gab es kaum Fortschritte in der Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms. Als neues Arzneimittel wurden nur die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib bei Patient*innen zugelassen, bei denen eine BRCA1/2 Mutation nachgewiesen wurde. In nicht-randomisierten Studien zeigt sich eine Wirksamkeit von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren [9-12].

Für Patient*innen ohne Nachweis einer BRCA1/2 Mutation hat sich das Therapiespektrum vor 2 Jahren durch die Zulassung des ersten Immuncheckpoint-Inhibitors Atezolizumab geändert. Grundlage der Zulassung war die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie IMpassion130 zum Vergleich von *nab*-Paclitaxel + Atezolizumab vs *nab*-Paclitaxel. Atezolizumab führte in der Population der Patient*innen mit einer PD-L1-Expression der Tumor-infiltrierenden Immunzellen, die $\geq 1\%$ der Tumorfläche ausmachen (PD-L1+), zur Steigerung der Remissionsrate (56 vs 45,9%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 7,5 vs 5,3 Monate; HR 0,63; $p < 0,001$) und der Gesamtüberlebenszeit (Median 25,0 vs 18,0 Monate; HR 0,71; $p = 0,0133$). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im Atezolizumab-Arm mit 48,7 vs 42,2% höher als im Kontrollarm [13]. Im AMNOG-Verfahren wurde für Atezolizumab der Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgelegt.

In einer weiteren, randomisierten Studie zum Vergleich von Atezolizumab + Paclitaxel versus Paclitaxel fand sich kein signifikanter Unterschied zugunsten der Immunchemotherapie, weder in der Intent-to-Treat-Population noch bei den PD-L1-positiven Patient*innen [14].

Pembrolizumab war nach Nivolumab der zweite, zugelassene Vertreter der neuen Substanzklasse der Anti-

PD-1 Antikörper. Inzwischen gibt es Zulassungen in multiplen Indikationen. Aktuelle Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur systemischen Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Schmid, 2018 [13]	triple negativ	nab-Paclitaxel + Placebo	nab-Paclitaxel + Atezolizumab	902	45,9 vs 56 p < 0,0001	5,5 vs 7,2 0,69 p = 0,002	17,6 vs 21,3 0,84 p = 0,08
Schmid, 2018 [13]	triple negativ, PD-L1+	nab-Paclitaxel + Placebo	nab-Paclitaxel + Atezolizumab	369	42,6 vs 58,9	5,3 vs 7,5 0,63 p < 0,001	18,0 vs 25,0 0,71 p = 0,0133
Miles, 2021 [14]	triple negativ, PD-L1+	Paclitaxel + Placebo	Paclitaxel + Atezolizumab	292	55 vs 63	5,7 vs 6,0 0,82 n. s.	28,3 vs 22,1 1,11 n. s.
Cortes, 2020 [15], Rugo 2021 [16]	triple negativ, PD-L1+	Chemotherapie + Placebo	Chemotherapie + Pembrolizumab	847	37,0 vs 40,8	5,6 vs 7,5 0,84 (0,69-0,97)	15,5 vs 17,2 0,89 (0,75-1,05)
Cortes, 2020 [15], Rugo 2021 [16]	triple negativ, PD-L1 ≥10 (CPS)	Chemotherapie + Placebo	Chemotherapie + Pembrolizumab	323	40,8 vs 52,7	5,6 vs 9,7 0,66 p = 0,0012	16,1 vs 23,0 0,73 p = 0,0093
Dossier	triple negativ, PD-L1 ≥10 (CPS)	Taxan + Placebo	Taxan + Pembrolizumab	143	34,0 vs 56,3	5,4 vs 9,9 0,48 p = 0,001	16,1 vs 29,7 0,56 p = 0,0113

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ gBRCA mut – Keimbahnmutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ n. e. - nicht erreicht;

In dieser Indikation wurde Pembrolizumab im Juli 2021 von der FDA und im Oktober 2021 für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den früheren Zulassungsbestimmungen und weitgehend den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Diese haben sich allerdings mit zunehmend verbesserter Evidenz weiterentwickelt. In der ZVT fehlen:

- Platinderivate
- Nukleosid-Analoga
- Bevacizumab
- Atezolizumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie für PD-L1-positive TNBC ist aktuell die Kombination mit Atezolizumab mit nabPaclitaxel. Das entspricht auch der Versorgung.

4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-355, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Chemotherapie. Männer wurden nicht in die Studie aufgenommen. Mehr als die Hälfte der Patientinnen erhielt Gemcitabin + Carboplatin als Chemotherapie. In diese Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers wurden nur Patientinnen mit einer Taxan-Chemotherapie einbezogen, um die Vorgaben des G-BA bezüglich der ZVT zu erfüllen. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Pembrolizumab-Arms.

Die Ergebnisse wurden Peer-Review-Journals publiziert [14, 15].

Der finale Datenschnitt erfolgte am 15. Juni 2021.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der Gesamtpopulation (**15,5 vs 17,2**). Entsprechend dem präspezifizierten Studiendesign zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Patient*innen mit einem PD-L1 CPS $\geq 1\%$ und noch deutlicher mit einem CPS $\geq 10\%$ (HR 0,56; Median 13,6 Monate).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war zweiter, koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Auswertung zeigt eine signifikante Verlängerung in der Gesamtpopulation (HR 0,84; Median + 1,9 Monate) und der PD-L1-positiven Subpopulation mit einem CPS $\geq 10\%$ (HR 0,48; Median 4,5 Monate). Die Remissionsrate liegt im Pembrolizumab bei den Patientinnen mit hohem Score absolut um >20% höher als im Kontrollarm, und deutlich über 50%.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Mammakarzinom-Moduls EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 war im Pembrolizumab-Arm mit 68 vs 67% im Chemotherapie-Arm nicht unterschiedlich. Das Muster der immunvermittelten Nebenwirkungen entspricht dem bekannten Spektrum von Pembrolizumab.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Beteiligung von Patient*innen erstellt. Der Bericht fokussiert auf die formale Diskussion der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Vorschlag eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens aufgrund fehlender Daten zu Patient*innen im ECOG Status 2 entbehrt einer soliden methodischen Grundlage. Die viel relevanteren Aspekte der angemessenen Vergleichstherapie werden nicht erkannt. Der Bericht wirkt so, als wenn die Studie IMpassion131 nicht als relevant erkannt worden sei.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [17, 18].

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab Mammakarzinom triple negativ 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patient*innen mit metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom bestand bisher ein besonders großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Der Nachweis der Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren hat einen Teil dieser Lücke gefüllt [9-13]. Zunächst zeigte die Monotherapie sowohl mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab als auch mit den PD-L1-Inhibitoren Avelumab und Atezolizumab Wirksamkeit in der metastasierten Situation bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patient*innen [9-12].

Der Durchbruch in der Erstlinientherapie gelang durch die Studie IMpassion 130, in der Chemotherapie (*nab*-Paclitaxel) mit Chemotherapie + Atezolizumab verglichen wurde [13]. Dabei zeigte sich in den koprimären Endpunkte Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Überleben jeweils ein Unterschied zugunsten des Atezolizumab-Arms. Entsprechend dem Studiendesign ergab die anschließende Auswertung der PD-L1-positiven Patientinnen ($IS \geq 1$) einen signifikanten Vorteil für diese Subgruppe, während bei den PD-L1-negativen Patientinnen die progressionsfreie Überlebenszeit in den beiden Armen identisch war. Der Einfluss auf die Überlebenszeit bei den PD-L1-positiven Patientinnen war nachhaltig. Diese Studie hat Einfluss auf das aktuelle Verfahren.

KEYNOTE-355

In der Gesamtstudie führte Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Bei Patientinnen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS 10) führte die Kombination mit Pembrolizumab auch zu einer Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit war auch noch nach 4 Jahren nachweisbar. Die Nebenwirkungsrate wurde nicht gesteigert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Standard bei Patient*innen mit metastasiertem, triple-negativem, PD-L1-positivem Mammakarzinom ist jetzt Atezolizumab in Kombination mit nabPaclitaxel, und damit die angemessene ZVT.

Ob ein Taxan das optimale Zytostatikum ist, ist umstritten. In KEYNOTE-355 war Gemcitabin/Carboplatin die am häufigsten von den behandelnden Ärzt*innen gewählte Kombination, da zumeist eine Vorbehandlung mit einem Taxan bereits perioperativ beim frühen, nicht metastasierten Mamakarzinom erfolgt ist. Die vom G-BA festgelegte Taxan-Monotherapie als einzigen Komparator entspricht nicht dem deutschen Versorgungsstandard.

Expression von PD-L1

Sowohl in IMpassion 130 als auch in KEYNOTE-355 wurde deutlich, dass die Expression von PD-L1 grundsätzlich ein geeigneter Parameter für die Therapiesteuerung beim triple-negativen Mammakarzinom ist. Problematisch sind die unterschiedlichen Methoden zur Feststellung der PD-L1-Expression.

Biologisch handelt es sich bei der PD-L1-Expression um ein Kontinuum. Damit ist jede fixe Grenze mit dem Risiko behaftet, Patient*innen mit einem CPS unterhalb dieser Grenze eine wirksame Therapie vorzuenthalten.

Der beste Immuncheckpoint-Inhibitor

Der indirekte Vergleich zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab ist schwierig. Hier sind jetzt direkt vergleichende Studien erforderlich.

Die Daten zu Pembrolizumab bestätigen die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient*innen mit metastasiertem, triple-negativem, PD-L1-positivem Mammakarzinom.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: 12. Ausgabe 2019. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2019. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al.: Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 26:1533-1546, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv221](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221)

7. Weide R, Rendenback B, Laubenstein HP et al.: Verbesserungen im Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom sind beschränkt auf Tumoren mit positivem Hormonrezeptor und/oder HER2-Expression. Überlebensanalyse von 1.318 Patientinnen, die zwischen 1995 und 2017 in onkologischen Schwerpunktpraxen behandelt wurden. DGHO Jahrestagung 2017. <https://www.karger.com/Article/Pdf/492737>
8. Taran FA, Fasching PA, Volz B et al.: Overall survival of metastatic breast cancer patients –data from the PRAEGNANT breast cancer registry. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2017. http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_OS_of_metastatic_breast_cancer_patients.pdf ,
9. Adams S, Schmid P, Rugo H et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase 2 KEYNOTE-086 study. Ann Oncol 30:397-404, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdy517](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517)
10. Adams S, Loi S, Toppmeyer D et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase 2 KEYNOTE-086 study. Ann Oncol 30:405-411, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy518](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy518)
11. Emens LA, Cruz C, Eder JP et al.: Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. JAMA Oncol 5:75-82, 2018. DOI:
12. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G et al.: Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN solid tumor study. Breast Cancer Res Treat 167:671-686, 2017. DOI: [10.1007/s10549-017-4537-5](https://doi.org/10.1007/s10549-017-4537-5)
13. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 379:2108–2121, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1809615
14. Miles D, Gligorov J, André F et al.: Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol 32:994-1004, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.05.801](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801)
15. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 396:1817-1828, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9)
16. Rugo HS, Cortes J, Cescon DW et al.: KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. Ann Oncol 32 (suppl_5):S1283-S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/keynote-355-final-results-from-a-randomized-double-blind-phase-iii-study-of-first-line-pembrolizumab-chemotherapy-vs-placebo-chemotherapy-for>
17. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
18. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



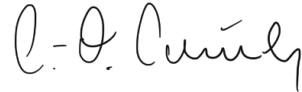
Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



Dr. med. Carsten-Oliver Schulz
Mitglied im Vorstand