

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

25. Oktober 2022

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

**Pembrolizumab
(Mammakarzinom, triple-negativ, neoadjuvante und adjuvante Therapie)**

veröffentlicht am 4. Oktober 2022
Vorgangsnummer 2022-07-01-D-830
IQWiG Bericht Nr. 1430

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. Ereignisfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Rate pathologischer Komplettremissionen
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

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.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Therapie, gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- 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 wurde nicht signifikant verlängert, allerdings war die Rate von Ereignissen (erfreulicherweise) zum Zeitpunkt der Auswertung niedrig.
- 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.

Die Daten etablieren die Kombination von Chemotherapie und Pembrolizumab als neuen Standard in der neoadjuvanten Therapie von Pat. mit TNBC und hohem Rezidivrisiko.

2. Einleitung

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 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].

3. Stand des Wissens

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].

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	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
---	--	---	---	------	-----------------------------------	--	-----------------------------------

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;

Pembrolizumab wurde im Juli 2021 von der FDA und im April 2022 für die EU in dieser Indikation zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-4].

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 522, eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Chemotherapie vs Chemotherapie + Pembrolizumab. Die Chemotherapie bestand aus

- Paclitaxel (80 mg/m² i.v. an Tag 1, 8, und 15) plus Carboplatin (AUC gesteuert) gefolgt von:
- Doxorubicin (60 mg/m²) oder Epirubicin (90 mg/m²) plus Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. an Tag 1

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Pembrolizumab-Arms. Ein Mann wurde in die Studie aufgenommen.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].

Das Dossier beruht auf dem Datenschnitt vom 23. März 2021.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

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.

Daten der 4. Interimsanalyse vom 23. März 2022 sind im Dossier nicht enthalten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben

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.

4. 3. 2. 2. Rate kompletter Remissionen (pathologische Komplettremissionen)

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**%.

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

Daten zur Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels der validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D erhoben. Hier zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

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.

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%).

Die Rate von Therapieabbrüchen lag im Pembrolizumab-Arm bei **29,9** vs **15,4**% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Beteiligung von Pat. erstellt. Die Empfehlung des Zusatznutzens stützt sich auf den Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit.

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 kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [12].

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab

A

6. Ausmaß des Zusatznutzens

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 Tumorgroße und der Nodalstatus. Bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko besteht ein hoher medizinischer Bedarf.

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.

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].

Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Endpunkte der Wirksamkeit

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.

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.

Nebenwirkungen

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.

Risikofaktoren

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.

Die Daten etablieren die Kombination von Chemotherapie und Pembrolizumab als neuen Standard in der neoadjuvanten Therapie von Pat. mit TNBC und hohem Rezidivrisiko.

6. Literatur

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 neo-adjuvant 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)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Dr. Jan-Piet Habel (Praxis am Volkspark, Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.