

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (in Kombination mit Chemotherapie [neoadjuvant] und anschließend nach Operation als Monotherapie [adjuvant]) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.09.2024 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.06.2022 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.12.2022 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2024 aus. Die Befristung erfolgte, da weitere für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, aus der Studie KEYNOTE 522 zu erwarten waren.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist 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 (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung	eine Taxan- und Anthrazyklin ^c -basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclophosphamid ▪ Docetaxel ▪ Doxorubicin ▪ Epirubicin ▪ Paclitaxel ▪ Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Die Durchführung eines Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieprotokolls ist laut G-BA unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.</p> <p>d. Gemäß G-BA ist für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Zunächst teilt er das Anwendungsgebiet in 2 Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten mit Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)
- Patientinnen und Patienten mit Behandlung mit 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 die 1. Patientengruppe benennt der pU dann eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, operationalisiert als Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid als neoadjuvante Therapie vor Operation sowie nach Operation beobachtendes Abwarten operationalisiert als Placebo als zweckmäßige

Vergleichstherapie. Für die 2. Patientengruppe benennt der pU keine zweckmäßige Vergleichstherapie sondern gibt an, dass für diese Patientengruppe keine Daten vorliegen. Das Vorgehen des pU, Fragestellung und zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der vorliegenden Evidenz zu bestimmen, ist nicht sachgerecht. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt entsprechend der in Tabelle 2 genannten Fragestellung und gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 522 eingeschlossen, in der Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) verglichen wurde. Die Studie war nicht auf einen Vergleich entsprechend der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ausgelegt, dennoch ist die Studie mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet.

Die Studie KEYNOTE 522 ist eine noch laufende, doppelblinde RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, bisher unbehandeltem, nicht metastasiertem TNBC mit hohem Rezidivrisiko. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sein, und eine adäquate Organfunktion aufweisen. Patientinnen und Patienten mit bedeutsamer kardiovaskulärer Erkrankung innerhalb der vorangegangenen 6 Monate waren von der Studie ausgeschlossen.

In der Studie KEYNOTE 522 wurden insgesamt 1174 Patientinnen und Patienten 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).

Die Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) 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. In beiden Behandlungsarmen konnte postoperativ eine Strahlentherapie eingesetzt werden, sofern diese indiziert war.

Die Behandlung erfolgte maximal bis zum Abschluss der adjuvanten Behandlungsphase oder bis zur Krankheitsprogression in der neoadjuvanten Phase bzw. bis zum Auftreten eines Rezidivs in der adjuvanten Phase, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität, der Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes für einen Therapieabbruch oder dem Rückzug der Einwilligung. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 522 sind die pathologische Komplettremission und das Ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Einsatz eines einheitlichen Chemotherapieschemas in der neoadjuvanten Behandlung

Im Vergleichsarm sowie im Interventionsarm der Studie KEYNOTE 522 wurde als Chemotherapie in der neoadjuvanten Phase ausschließlich Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid über 4 Zyklen eingesetzt.

Intervention

Anders als in der Studie KEYNOTE 522, ist durch die Fachinformation von Pembrolizumab das Chemotherapieschema zur Kombination nicht fest vorgegeben. Somit erlaubt die Studie lediglich Aussagen für die Kombination von Pembrolizumab mit dem in der Studie eingesetzten Chemotherapieregime.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation festgelegt.

Die Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass erwartet wird, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (im Sinne einer Multi-Komparator Studie) ist somit nicht umgesetzt. Es ist unklar, inwieweit sich die Vorgabe eines für die Patientinnen und Patienten einheitlichen Chemotherapieschemas in der Studie auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt.

Das in der Studie eingesetzte Chemotherapieschema stellt eine der Empfehlungen aktueller Leitlinien dar, nicht jedoch den alleinigen Therapiestandard einer neoadjuvanten

Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Unklar ist, ob die in den Leitlinien empfohlenen unterschiedlichen Chemotherapieschemata für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen geeignet sind bzw. nach welchen Kriterien die Therapieentscheidung für ein konkretes Chemotherapieschema getroffen wird. Somit ist unklar, ob das in der Studie eingesetzte Chemotherapieschema für die in der Studie KEYNOTE 522 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapie darstellt. Im Stellungnahmeverfahren der Erstbewertung zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beschrieben die klinischen Experten den Einsatz von Carboplatin als Therapiestandard insbesondere in der kurativen Situation der jüngeren Hochrisikogruppe von Patientinnen und Patienten. Es wird daher insgesamt davon ausgegangen, dass trotz der fehlenden Auswahlmöglichkeiten in der Studie KEYNOTE 522 eine hinreichend adäquate Behandlung der Patientinnen und Patienten gewährleistet war.

In der Gesamtschau wird die Studie in der vorliegenden Situation trotz der beschriebenen Unsicherheiten zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Unsicherheiten werden in der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt. Darüber hinaus erlaubt die Studie lediglich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid nicht die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, können anhand der Studie KEYNOTE 522 keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.

Umsetzung des beobachtenden Abwartens in der adjuvanten Behandlung

Die adjuvante Phase der Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Zwar bilden die in der Studie KEYNOTE 522 durchgeführten Untersuchungen die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie nicht vollständig ab. Das Untersuchungsregime in der Studie KEYNOTE 522 wird aber insgesamt für die vorliegende Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 522 als niedrig eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Scheitern des kurativen Therapieansatzes und brusterhaltende Operation wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da die Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten in relevantem Umfang Therapieoptionen, die in aktuellen Leitlinien empfohlen werden, nicht umfasste. Für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und

gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) liegen keine geeigneten Daten vor. Dies ist begründet in den studiendesignbedingt schnell und differenziell abnehmenden Rücklaufquoten, der fehlenden Erhebung der Endpunkte zwischen der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase und den potenziell unterschiedlich langen Zeiträumen zwischen diesen Phasen. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs sowie immunvermittelte SUEs / schwere UEs und weitere spezifische UEs wird als hoch bewertet. Bei den genannten Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt.

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist endpunktübergreifend die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 herabgesetzt. Dies ist durch die fehlende Wahlmöglichkeit des Chemotherapieschema, welches in beiden Studienarmen fest vorgeschrieben war, begründet. Insgesamt können aufgrund dieser Unsicherheiten für die Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie KEYNOTE 522 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant).

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes dargestellt über das ereignisfreie Überleben als Zeit bis zum Ereignis (Effektmaß Hazard Ratio) und als das Eintreten des Ereignisses (Effektmaß Relatives Risiko). Beide Auswertungen umfassen jeweils die 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 und Tod unabhängig von der Ursache.

Ergebnis

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant).

Brusterhaltende Operation

Für den Endpunkt brusterhaltende Operation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für

einen höheren Schaden von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant).

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant), ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten(adjuvant).

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), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs)

Für die Endpunkte 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 der Intervention. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie

(neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben und den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte für die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von geringem bis zu erheblichem Ausmaß und für die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß. Die beobachteten Effekte für die Nebenwirkungen beziehen sich jedoch ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (Zeitraum der Behandlung zuzüglich maximal 90 Tage).

Für sämtliche patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Die Vorteile in den Endpunkten Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes überwiegen in der Abwägung des Zusatznutzens, werden jedoch durch die zahlreichen Nachteile bei den Nebenwirkungen, insbesondere SUEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und Abbrüche wegen UEs, relativiert.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid die nach ärztlicher Maßgabe geeignete neoadjuvante Chemotherapie darstellt, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid nicht die nach ärztlicher Maßgabe geeignete neoadjuvante Chemotherapie darstellt, ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant).

Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung	eine Taxan- und Anthrazyklin ^c -basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^d unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cyclophosphamid ▪ Docetaxel ▪ Doxorubicin ▪ Epirubicin ▪ Paclitaxel ▪ Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation	<p>Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^e <p>Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid <u>nicht</u> die geeignete neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Die Durchführung eines Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieprotokolls ist laut G-BA unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.</p> <p>d. Gemäß G-BA ist für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>e. In die Studie KEYNOTE 522 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie lediglich 1 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.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.