

# **Pembrolizumab (Mammakarzinom, triple-negativ, neoadjuvant und adjuvant)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
(Ablauf Befristung)

A horizontal progress bar composed of 18 rectangular segments. The segments are colored in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the 12th, 13th, and 14th segments from the left.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-104

Version: 1.0

Stand: 20.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1907

DOI: 10.60584/A24-104

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Pembrolizumab (Mammakarzinom, triple-negativ, neoadjuvant und adjuvant) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

30.09.2024

## Interne Projektnummer

A24-104

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-104>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 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**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Mammakarzinom, triple-negativ, neoadjuvant und adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-104>.

**Schlagwörter**

Pembrolizumab, Triple-negativer Brustkrebs, Nutzenbewertung, NCT03036488

**Keywords**

Pembrolizumab, Triple Negative Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03036488

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Volker Heilmann, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Simon Bogner
- Tobias Effertz
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Mattea Patt
- Kristina Schaubert

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## 1 Hintergrund

### 1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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 (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

### 1.2 Verlauf des Projekts

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 [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pembrolizumab erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU 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 in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da weitere für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Daten, insbesondere zum Gesamtüberleben, aus der Studie KEYNOTE 522 zu erwarten waren. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten gemäß Auflage des G-BA Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten zum geplanten 7. Datenschnitt zum 23.03.2024 vorgelegt werden [2].

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag,

Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.



## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abbildungsverzeichnis .....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.19
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.19
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.20
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.38
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.38
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.43
I 4.3 Ergebnisse .....	I.45
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.52
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.54
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.54
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.58
I 6 Literatur .....	I.63
I Anhang A Suchstrategien.....	I.67
I Anhang B Angaben zu Folgetherapien.....	I.68
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....	I.73
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.75
I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu immunvermittelten UEs .....	I.88
I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.90

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) .....	I.8
Tabelle 3: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) .....	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant) .....	I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.21
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.23
Tabelle 8: Datenschnitte der Studie KEYNOTE 522 .....	I.29
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.30
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.32
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.35
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.37
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.39

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.44
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.47
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	I.55
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	I.59
Tabelle 18: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.61
Tabelle 19: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant).....	I.68
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.76
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.84
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant).....	I.85
Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.87
Tabelle 24: immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) .....	I.88

**I      Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 522, Datenschnitt 22.03.2024) .....	I.73
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Ereignisfreien Überleben (Studie KEYNOTE 522, Datenschnitt 22.03.2024) .....	I.74



**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AEOSI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
AJCC	American Joint Committee on Cancer
cLDA	constrained Longitudinal Data Analysis
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EFS	ereignisfreies Überleben
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNBC	Triple-negative Breast Cancer (triple-negatives Mammakarzinom)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 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 <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup> -basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cyclophosphamid</li> <li>▪ Docetaxel</li> <li>▪ Doxorubicin</li> <li>▪ Epirubicin</li> <li>▪ Paclitaxel</li> <li>▪ Carboplatin</li> </ul> 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup> -basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cyclophosphamid</li> <li>▪ Docetaxel</li> <li>▪ Doxorubicin</li> <li>▪ Epirubicin</li> <li>▪ Paclitaxel</li> <li>▪ Carboplatin</li> </ul> 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"> <li>▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen<sup>e</sup></li> </ul> <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"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<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 <math>\geq 2</math> 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.

## I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup> -basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cyclophosphamid</li> <li>▪ Docetaxel</li> <li>▪ Doxorubicin</li> <li>▪ Epirubicin</li> <li>▪ Paclitaxel</li> <li>▪ Carboplatin</li> </ul> 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 4 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 20.08.2024)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 09.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 09.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 12.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 15.10.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) vs. Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (adjuvant)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
KEYNOTE 522	ja	ja	nein	ja [4-6]	ja [7,8]	ja [9-13]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war.</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

In die vorliegende Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 522 eingeschlossen. In der Studie KEYNOTE 522 wurde Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant)

gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) verglichen. Die Studie war nicht auf einen Vergleich entsprechend der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung (siehe Abschnitt I 2) ausgelegt, dennoch ist die Studie mit Einschränkungen für einen solchen Vergleich geeignet (siehe Abschnitt I 3.2).

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

### **I 3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
KEYNOTE 522	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ohne vorheriger Behandlung des lokal fortgeschrittenen TNBC</li> <li>▪ mit ECOG-PS 0 oder 1</li> </ul>	Pembrolizumab (N = 784) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>neoadjuvant</u>: Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab + Epirubicin / Doxorubicin + Cyclophosphamid</li> <li>▪ <u>Operation</u></li> <li>▪ <u>adjuvant</u>: Pembrolizumab</li> </ul> Placebo (N = 390) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>neoadjuvant</u>: Placebo + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Placebo + Epirubicin / Doxorubicin + Cyclophosphamid</li> <li>▪ <u>Operation</u></li> <li>▪ <u>adjuvant</u>: Placebo</li> </ul> Postoperative Bestrahlung nach lokalen Leitlinien	Screening: bis zu 28 Tage  Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>neoadjuvant</u>: bis zu 8 Zyklen</li> <li>▪ <u>Operation</u>: 3 bis 6 Wochen nach letzter neoadjuvanter Therapie</li> <li>▪ <u>adjuvant</u>: 30 bis 60 Tage nach Operation, bis zu 9 Zyklen</li> <li>▪ oder bis zur Krankheitsprogression (in der neoadjuvanten Phase) bzw. Rezidiv (in der adjuvanten Phase), Auftreten unzumutbarer Toxizität, Entscheidung der Prüferztin / des Prüfarztes, Rückzug der Einwilligung</li> </ul> Beobachtung <sup>c</sup> : endpunktspezifisch, bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Rückzug der Einwilligung	177 Studienzentren in Australien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Süd-Korea, Taiwan, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich  03/2017–laufend  Datenschnitte <sup>d</sup> : 1. Datenschnitt: 24.09.2018 4. Datenschnitt: 23.03.2021 7. Datenschnitt: 22.03.2024	primär: pathologische Komplettremission, EFS  sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs



Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. definiert über Tumorgröße und Nodalstatus als T1c (1,0-2,0 cm) und N1-N2; oder T2-T4 und N0-N2.</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>d. Der 1. Datenschnitt wurde durchgeführt nachdem die ersten 500 randomisierten Patientinnen und Patienten etwa 6 Monate neoadjuvante Therapie erhalten haben und die Tumoresektion stattgefunden hat. Der 2. Datenschnitt wurde 2 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten durchgeführt. Danach sollte bis 2024 soll jeweils nach einem Jahr ein neuer Datenschnitt durchgeführt werden. Der finale Datenschnitt ist für September 2026 vorgesehen. Für spezifische Angaben zu den Datenschnitte siehe Tabelle 8.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EFS: ereignisfreies Überleben; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 522	<p><b>Neoadjuvante Therapie:</b></p> <p>8 Zyklen:</p> <p>Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus</p> <p>+ Chemotherapie</p> <p><u>Chemotherapie im Interventions- und Vergleichsarm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 Zyklen:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1, 8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus</li> <li>+</li> <li>Carboplatin AUC 5 i. v. an Tag 1 oder AUC 1,5 i. v. an Tag 1, 8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus</li> </ul> </li> </ul> <p>gefolgt von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 Zyklen:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> KOF oder Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus</li> <li>+</li> <li>Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Operation:</b></p> <p>3–6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Phase</p> <p><b>Adjuvante Therapie</b> (9 Zyklen, Start 30-60 Tage nach Operation):</p> <p>Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus</p>	<p>8 Zyklen:</p> <p>Placebo i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus</p> <p>+ Chemotherapie</p> <p>Placebo i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus</p>
	<p><b>Therapieanpassung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab / Placebo: Unterbrechung bei verschiedenen immunvermittelten UEs des CTCAE-Grad 2 (teilweise auch CTCAE-Grad 3); Therapieabbruch bei schweren immunvermittelten oder infusionsbedingten UEs; bei Abbruch von Pembrolizumab / Placebo konnte die Chemotherapie weitergegeben werden (keine Wiederaufnahme von Pembrolizumab / Placebo in der adjuvanten Phase)</li> <li>▪ Chemotherapie: abhängig von UE und Schweregrad Dosisanpassungen, Unterbrechung oder Therapieabbruch bei Toxizität; beim Abbruch von Paclitaxel musste auch Carboplatin abgebrochen werden; beim Abbruch von Doxorubicin / Epirubicin oder Cyclophosphamid musste auch Pembrolizumab / Placebo (neoadjuvant) abgebrochen werden (folgend Operation und adjuvante Therapie); beim Abbruch von Carboplatin konnte die übrige Behandlung wie geplant weitergeführt werden.</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie, gezielte Therapie oder Bestrahlung innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postoperative Bestrahlung gemäß dem Behandlungsstandard des jeweiligen Landes, z. B. bei größerem Primärtumor, nach brusterhaltender Operation oder bei Lymphknotenbefall</li> <li>▪ Kortikosteroide oral oder i. v. und andere antiinflammatorische Mittel zur Behandlung von immunvermittelten UEs</li> <li>▪ zur Prophylaxe von Nebenwirkungen der Chemotherapie (Neutropenie): G-CSF (Filgrastim, Pegfilgrastim)</li> <li>▪ symptomatische Therapie<sup>a</sup> bei mit Pembrolizumab assoziierten Infusionsreaktionen</li> <li>▪ weitere Therapien, die für das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten notwendig sind, nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers und lokalem Standard</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immuntherapien und Chemotherapien, die nicht im Protokoll vordefiniert sind</li> <li>▪ andere klinische Prüfmedikationen, die nicht im Protokoll vordefiniert sind</li> <li>▪ Strahlentherapie (ausgenommen postoperativ entsprechend der Standardbehandlung des jeweiligen Landes)</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studie</li> <li>▪ Glukokortikoide (außer zur Behandlung immunvermittelter UEs oder als Prämedikation der im Protokoll spezifizierten Wirkstoffe der Chemotherapie)</li> </ul>	
	<p>a. z. B. NSAIDs, Antihistaminika, Narkotika, Acetaminophen</p> <p>AUC: Area under the Concentration-Time Curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Die Studie KEYNOTE 522 ist 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 erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, bisher unbehandeltem, nicht metastasiertem TNBC mit hohem Rezidivrisiko definiert über Tumorgröße und Nodalstatus als T1c (1,0 bis 2,0 cm) und N1-N2, oder T2-T4 und N0-N2. 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 [14]. Übereinstimmend mit der Zulassung waren Pembrolizumab-Dosisanpassungen nicht erlaubt. Bei Abbruch von Pembrolizumab / Placebo konnte die Chemotherapie weitergegeben werden.

Das in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzte Chemotherapieschema ist in Tabelle 7 dargestellt. 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. Für den Interventionsarm der Studie KEYNOTE 522 ist aufgrund der Zulassung von Pembrolizumab davon auszugehen, dass die in der neoadjuvanten Phase eingesetzte Therapie aus Pembrolizumab + Chemotherapie insgesamt zugelassen ist, ein festes Chemotherapieregime ist in der Fachinformation zu Pembrolizumab jedoch nicht festgelegt. Die im Kontrollarm eingesetzten Chemotherapeutika sind nicht in Gänze in dieser Indikation zugelassen. Carboplatin ist weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation des Mammakarzinoms zugelassen [15], Paclitaxel nur für die adjuvante Therapiesituation [16] (zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe folgender Abschnitt).

In beiden Behandlungsarmen konnte postoperativ eine Strahlentherapie eingesetzt werden, sofern diese indiziert war. In diesem Fall wurde die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo entweder begleitend mit der Strahlentherapie oder 2 Wochen nach der Strahlentherapie begonnen.

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 Prüffärztin oder des Prüfarztes 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 (siehe Tabelle 7).

### ***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. Der pU begründet die in der Studie verwendete Auswahl von Wirkstoffen nicht. 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 [17-19]. 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 [20,21]. 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 (siehe Abschnitt 14.2). 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***

#### ***Nachsorgeuntersuchungen***

Die adjuvante Phase der Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Für alle Patientinnen und Patienten, die die adjuvante Behandlung nicht begonnen haben, die die adjuvante Behandlung abgeschlossen haben oder die die adjuvante Behandlung aus anderen Gründen als dem Auftreten eines Rezidivs abbrechen, wurden gezielte körperliche Untersuchungen durchgeführt sowie Laborparameter, der ECOG-PS und das Gewicht erhoben. Zudem sollten das Auftreten eines Rezidivs und die Entwicklung eines zweiten primären Tumors (gemäß lokalen oder institutionellen Richtlinien der jeweiligen Studienzentren) erfasst werden. Zusätzliche Tests, Untersuchungen sowie Bildgebungsuntersuchungen für rezidivierende oder metastasierende Erkrankungen (z. B. Knochen- oder Leber-Scans) sollten nach dem Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes gemäß den lokalen Behandlungsstandards oder bei Vorliegen von Symptomen durchgeführt werden. Angaben dazu, anhand welcher Untersuchungsmethoden das Auftreten dieser Ereignisse eingeschätzt werden sollte, gehen aus den Studienunterlagen allerdings nicht hervor.

Die genannten Untersuchungen wurden im Rahmen von Nachbeobachtungs-Visiten (Langzeit-Follow-up) durchgeführt. Diese Visiten sollten in 3-Monats-Intervallen in den ersten 2 Jahren nach der Randomisierung der Patientin/des Patienten erfolgen, alle 6 Monate in den Jahren 3 bis 5 nach Randomisierung und danach jährlich bis spätestens zum Studienende.

Gemäß Leitlinien dient die Nachsorge in der adjuvanten Behandlung u. a. der Früherkennung kurativ behandelbarer Tumorrezidive, der Erkennung eines kontralateralen Mammakarzinoms, eines Zweitkarzinoms, sowie der Überprüfung des Erfolgs der Primärtherapie und einer psychisch-onkologischen Begleitung [22,23]. Die Nachsorgeempfehlungen der europäischen Leitlinie sind unspezifisch [18], in der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie werden Nachsorgeuntersuchungen in den ersten 3 Jahren nach Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr bis mindestens zum 10. Jahr jährlich empfohlen [22]. Patientinnen und Patienten sollten in diesen Zeitabständen körperlich untersucht werden und die Laborwerte bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv und / oder Metastasen untersucht werden. Zusätzlich sollte bei Patientinnen und Patienten nach operativer Entfernung des Primärtumors mindestens einmal jährlich eine Mammografie sowie eine ergänzende Mammasonografie der betroffenen Brust durchgeführt werden.

Die in der Studie KEYNOTE 522 durchgeführten Untersuchungen bilden die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie nicht vollständig ab. Dennoch wird das Untersuchungsregime in der Studie KEYNOTE 522 insgesamt für die vorliegende Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

#### *Einsatz von postoperativer Strahlentherapie*

In der Studie KEYNOTE 522 konnte – sofern indiziert – eine postoperative Strahlentherapie bei Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen durchgeführt werden. Diese war entsprechend dem Behandlungsstandard der jeweiligen Studienzentren zulässig, z. B. bei brusterhaltender Operation, großem Primärtumor sowie bei Patientinnen und Patienten mit positiven Lymphknoten. Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen in Leitlinien [22-24].

Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten eine postoperative Strahlentherapie erhielten. Dem European Assessment Report (EPAR) [12] ist jedoch zu entnehmen, dass dies 54 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms bzw. 64 % des Vergleichsarms waren. In der Studie KEYNOTE 522 wurden in beiden Behandlungsarmen jeweils ca. 45 % der Patientinnen und Patienten brusterhaltend operiert, 51 % der Patientinnen und Patienten wiesen eine Lymphknotenbeteiligung auf. Es liegen somit keine Anzeichen dafür vor, dass der Einsatz der Strahlentherapie bei den Patientinnen und Patienten nicht leitlinienkonform erfolgt ist. Die in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzte Strahlentherapie in der adjuvanten Behandlung wird daher als indizierte Begleittherapie und somit Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen.

#### **Datenschnitte und Auswertungen**

Die Studie KEYNOTE 522 ist noch laufend. In Tabelle 8 sind die insgesamt 8 geplanten Datenschnitte dargestellt. Bisher wurden 7 Datenschnitte durchgeführt.

Tabelle 8: Datenschnitte der Studie KEYNOTE 522

Datenschnitt	Ursprünglich geplantes primäres Ziel	Geplanter Zeitpunkt
1. Datenschnitt: 24.09.2018 (Interimsanalyse 1)	▪ Zwischenauswertung pCR	nachdem die ersten 500 randomisierten Patientinnen oder Patienten etwa 6 Monate neoadjuvante Therapie erhalten haben und die Tumorresektion erfolgt ist
2. Datenschnitt: 24.04.2019 (Interimsanalyse 2)	▪ finale Auswertung pCR ▪ Zwischenauswertung EFS	etwa 2 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten
3. Datenschnitt: 23.03.2020 (Interimsanalyse 3)	▪ Zwischenauswertung EFS	etwa 3 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten
<b>4. Datenschnitt<sup>a</sup>: 23.03.2021 (Interimsanalyse 4)</b>	▪ <b>Zwischenauswertung EFS<sup>b</sup></b>	<b>etwa 4 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten</b>
5. Datenschnitt: 23.03.2022 (Interimsanalyse 5)	▪ Zwischenauswertung EFS <sup>b</sup>	etwa 5 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten
6. Datenschnitt: 23.03.2023 (Interimsanalyse 6)	▪ Zwischenauswertung EFS <sup>b</sup>	ein Jahr nach 5. Datenschnitt
<b>7. Datenschnitt<sup>a</sup>: 22.03.2024 (Interimsanalyse 7)</b>	▪ <b>Zwischenauswertung EFS<sup>b</sup></b>	<b>ein Jahr nach 6. Datenschnitt</b>
finaler Datenschnitt: voraussichtlich September 2026	▪ finale Auswertung EFS	etwa 327 Ereignissen des Endpunkts EFS, es sei denn, die Studie wird vorzeitig abgebrochen
<p>a. Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Datenschnitte sind fett markiert, siehe nachfolgender Text.  b. ursprünglich als Zwischenauswertung des Endpunkts ereignisfreies Überleben (EFS) geplant. Gemäß eines vom pU vorgelegten separaten Hinweisdokuments zum Studienbericht konnte zum 4. Datenschnitt die Nullhypothese für das EFS abgelehnt werden. Ab der Interimsanalyse 5 erfolgte daher keine weitere konfirmatorische Testung des EFS, sondern die konfirmatorische Testung des Gesamtüberlebens.</p> <p>EFS: Ereignisfreies Überleben; pCR: pathologische Komplettremission; pU: pharmazeutischer Unternehmer;</p>		

Der pU stellt in Modul 4 A für die Endpunkte Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben (EFS) und die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Auswertungen zum aktuellsten, 7. Datenschnitt vom 22.03.2024 dar. Für alle weiteren Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen stellt der pU die Auswertungen zum 4. Datenschnitt vom 23.03.2021 dar, da die Beobachtung für diese Endpunkte zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen war.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Zwar liegen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen im Studienbericht zum 7. Datenschnitt von 22.03.2024 neue Auswertungen vor. Diese unterscheiden sich jedoch wie zu erwarten nur geringfügig von den Auswertungen zum 4. Datenschnitt.



Für die vorliegende Nutzenbewertung werden entsprechend des Vorgehens des pU die Auswertungen zum 4. bzw. 7. Datenschnitt herangezogen.

### Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>KEYNOTE 522</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende
Morbidität	
Ereignisfreies Überleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende
Brusterhaltende Operation	keine Nachbeobachtung
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	im Langzeit-Follow-up bis 2 Jahre nach Randomisierung oder bis zur Krankheitsprogression oder Rezidiv, je nachdem was früher auftrat <sup>a</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	im Langzeit-Follow-up bis 2 Jahre nach Randomisierung oder bis zur Krankheitsprogression oder Rezidiv, je nachdem was früher auftrat <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	im Langzeit-Follow-up bis 2 Jahre nach Randomisierung oder bis zur Krankheitsprogression oder Rezidiv, je nachdem was früher auftrat <sup>a</sup>
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs <sup>b</sup>	bis 30 Tage jeweils nach neoadjuvanter Therapie, nach Operation und nach adjuvanter Therapie
SUEs	bis 90 Tage jeweils nach neoadjuvanter Therapie, nach Operation und nach adjuvanter Therapie, oder bis 30 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung, wenn eine neue Krebstherapie begonnen wurde
<p>a. Entsprechend der Angabe in der Stellungnahme des pU zum Ursprungsprojekt A22-63 [25]. Im Studienprotokoll finden sich inkonsistente Angaben darüber, ob die Nachbeobachtung bis 2 Jahre nach Randomisierung oder 2 Jahre nach Therapieende erfolgen sollte.</p> <p>b. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Nachbeobachtung der Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgte gemäß Studienunterlagen maximal über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren nach Randomisierung und ist somit systematisch verkürzt.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind ebenfalls systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. bis zu 90 Tage für schwerwiegende UEs [SUEs]) erhoben wurden.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie regime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapie regime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie Charakteristikum Kategorie</b>	<b>Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N<sup>a</sup> = 784</b>	<b>Placebo + Chemotherapie / Placebo N<sup>a</sup> = 390</b>
<b>KEYNOTE 522</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (12)	49 (12)
Geschlecht [w / m], %	> 99 / < 1	100 / 0
Abstammung n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	14 (2)	7 (2)
asiatisch	149 (19)	89 (23)
schwarz oder afroamerikanisch	38 (5)	15 (4)
Ureinwohner Hawaiis oder pazifischer Inseln	1 (0)	0 (0)
weiß	504 (64)	242 (62)
mehrere	13 (2)	6 (2)
fehlend	65 (8)	31 (8)
Region, n (%)		
Nordamerika	166 (21)	78 (20)
Europa	388 (50)	180 (46)
Australien	23 (3)	16 (4)
Asien	166 (21)	91 (23)
Rest der Welt	41 (5)	25 (6)
ECOG-PS, n (%)		
0	678 (87)	341 (87)
1	106 (14)	49 (13)
Menopausalstatus, n (%)		
Prämenopause	438 (56)	221 (57)
Postmenopause	345 (44)	169 (43)
fehlend	1 (0)	0 (0)
Größe des Primärtumors, n (%)		
T1	53 (7)	24 (6)
T2	528 (67)	266 (68)
T3	145 (19)	73 (19)
T4	58 (7)	27 (7)
Lymphknotenbeteiligung, n (%)		
N0	376 (48)	194 (50)
N1	322 (41)	153 (39)
N2	85 (11)	42 (11)
N3	1 (0)	1 (0)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N <sup>a</sup> = 784	Placebo + Chemotherapie / Placebo N <sup>a</sup> = 390
Krankheitsstadium, n (%)		
Stadium I	0 (0)	1 (0)
Stadium II	590 (75)	291 (75)
Stadium III	194 (25)	98 (25)
PD-L1 CPS		
PD-L1 CPS ≥ 1	656 (84)	317 (81)
PD-L1 CPS ≥ 10	393 (50)	177 (45)
fehlend	0	4 (1,0)
HER2 Status		
0-1+ in IHC	595 (76)	286 (73)
2+ in IHC (aber FISH-)	188 (24)	104 (27)
fehlend	1 (< 1)	0
BRCA1/2 Mutation		
BRCA1/2 Mutation nachgewiesen	40 (5)	14 (4)
BRCA1/2 Mutation nicht nachgewiesen	104 (13)	52 (13)
fehlend	640 (82)	324 (83)
Therapieabbruch, n (%) <sup>b</sup>	291 (37)	106 (27)
bis zur adjuvanten Phase	190 (24)	58 (15)
in der adjuvanten Phase	101 (13)	48 (12)
Studienabbruch, n (%) <sup>c</sup>	127 (16)	91 (23)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.</p> <p>b. Angaben beruhen auf Therapieabbruch aller Komponenten. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: vor Beginn der adjuvanten Phase: Unerwünschtes Ereignis (14 % vs. 5 %), Entscheidung der Prüffärztin/des Prüfarztes (4 % vs. 4 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (4 % vs. 3 %) und in der adjuvanten Phase: Unerwünschtes Ereignis (5 % vs. 3 %), Rücknahme der Einverständniserklärung (3 % vs. 4 %), Rückfall/Rezidiv (3 % vs. 5 %).</p> <p>c. Die Angaben umfassen Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 15 % vs. Kontrollarm: 21 %). Ein weiterer Grund für den Studienabbruch war die Rücknahme der Einverständniserklärung (1 % vs. 2 %).</p> <p>BRCA: Breast cancer susceptibility protein; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluorescence in situ hybridization; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; IHC: Immunohistochemistry; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1 CPS: Programmed death-ligand 1 Combined Positive Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika in den beiden Behandlungsarmen sind überwiegend vergleichbar. Die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 522 besteht fast ausschließlich aus Frauen (1 Mann im Interventionsarm). Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 49 Jahre alt. Der Großteil der Patientenpopulation war weißer Abstammung. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS von 0 lag bei etwa 87 % und der Anteil derer mit Krankheitsstadium II lag bei etwa 75 %.

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch aller Komponenten waren vor Beginn der adjuvanten Phase UEs (Interventionsarm: 14 % vs. Kontrollarm: 5 %) und Entscheidung der Prüferärztin/des Prüferarztes (4 % vs. 4 %), in der adjuvanten Phase UEs (5 % vs. 3 %) und Rückfall / Rezidiv (3 % vs. 5 %).

### **Angaben zum Studienverlauf**

Tabelle 11 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapie der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 784	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 390
<b>KEYNOTE 522</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	13,3 [0; 21,9]	13,6 [0; 19,8]
Mittelwert (SD)	11,2 (4,8)	12,3 (4,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median <sup>a</sup> [Min; Max]	73,5 [2,7; 83,9]	72,8 [3,4; 83,6]
Mittelwert <sup>a</sup> (SD)	68,0 (18,2)	65,9 (19,5)
Ereignisfreies Überleben		
Median <sup>b</sup> [Min; Max]	72,4 [k. A.]	71,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	21,7 [k. A.]	21,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	21,7 [k. A.]	21,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (UEs / schwere UEs <sup>c</sup> )		
Median [Min; Max]	14,3 [k. A.]	14,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (SUEs)		
Median [Min; Max]	16,2 [k. A.]	16,6 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
<p>a. Im Studienbericht angegeben als Follow-up Duration, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod oder bis zum 7. Datenschnitt, wenn die Patientinnen und Patienten noch leben</p> <p>b. Angabe des pU in Modul 4 ohne Angabe zur Methode der Berechnung</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die mediane Behandlungsdauer war zwischen den beiden Behandlungsarmen (Interventionsarm: 13,3 Monate; Kontrollarm: 13,6 Monate) vergleichbar lang. Auch die medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen waren zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

### **Angaben zu Folgetherapien**

Tabelle 19 in I Anhang B zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation als Erst- und Zweitlinienbehandlung erhalten haben. Die Angaben entsprechen der Darstellung des pU in Modul 4 A Anhang 4G, die einen sehr hohen Detailgrad aufweist. Für die Bewertung der Folgetherapien wäre in der vorliegenden Situation eine aggregierte Darstellung der verschiedenen Folgetherapien sinnvoll gewesen.

Im Interventionsarm der Studie KEYNOTE 522 erhielten bisher 18 % der randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens eine systemische Folgetherapie (inklusive neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungen außerhalb der Studie), im Vergleichsarm 25 %. Davon erhielten 11 % vs. 16 % eine Erstlinientherapie in fortgeschrittenem Krankheitsstadium, 6 % vs. 12 % eine Zweitlinientherapie. Bei den eingesetzten Folgetherapien handelt es sich fast ausschließlich um Chemotherapie-Kombinationen.

Der Vergleich mit der Anzahl an Patientinnen und Patienten, bei denen als erstes Rezidiv Fernrezidive festgestellt wurden (10 % vs. 14 %) und für die somit in der überwiegenden Anzahl der Fälle eine Indikation zur systemischen Behandlung bestand, lässt einen im Umfang angemessenen Einsatz systemischer Folgetherapien vermuten. Die eingesetzten Therapien stehen im Einklang mit den Empfehlungen älterer, aber noch aktueller Leitlinien wie der S3-Leitlinie von 2021 [22]. Neuere Therapien, die erst in den vergangenen Jahren zur Zulassung kamen, zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aber nicht zur Verfügung standen, fanden als Folgebehandlung in der Studie nur minimalen Einsatz. Hierzu zählen in der Erstlinie Pembrolizumab (bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [Composite positive score [CPS]  $\geq 10$ ]) und in der Zweitlinie Sacituzumab Govitecan und Trastuzumab Deruxtecan (bei Patientinnen und Patienten mit Human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-low Brustkrebs). Diese Wirkstoffe werden in neueren bzw. internationalen Leitlinien bei fortgeschrittener Erkrankung empfohlen [19,26,27]. Der G-BA hat diese Therapieoptionen mit einem Zusatznutzen bewertet [28-30].

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben werden maßgeblich durch die nach einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst. Es ist davon auszugehen, dass mindestens ein Teil der Patientinnen und Patienten vom optimalen Einsatz neuer, zielgerichteter Folgetherapien (insbesondere von Pembrolizumab [in 1. Therapielinie] und Sacituzumab Govitecan und Trastuzumab Deruxtecan

[jeweils in 2. Therapielinie]) profitiert hätte. Dies wird bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotentials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 522	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 522 als niedrig eingestuft.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Neoadjuvant gefolgt von Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.



## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Scheitern des kurativen Therapieansatzes (dargestellt über das ereignisfreie Überleben)
  - Brusterhaltende Operation
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23 (EORTC QLQ-BR23)
  - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - immunvermittelte SUEs
  - immunvermittelte schwere UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes <sup>a</sup>	Brusterhaltende Operation	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs <sup>c</sup>	Immunvermittelte schwere UEs <sup>b,c</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>b,d</sup>	
KEYNOTE 522	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. Dargestellt über das ereignisfreie Überleben; umfasst 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</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI], Version 19.0).</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs); Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs).</p> <p>e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgender Text.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

## Anmerkungen zu Endpunkten

### ***Scheitern des kurativen Therapieansatzes***

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich und das Ziel der Behandlung. Die fehlende Durchführbarkeit der geplanten Operation bzw. das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter R0-Resektion bedeutet, dass der kurative Therapieansatz in dieser Therapielinie gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes

Ereignis dar, da eine spätere Kuration zwar weiterhin grundsätzlich möglich, jedoch deutlich weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

In der Studie KEYNOTE 522 wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Näherungsweise werden für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des primären Endpunkts der Studie KEYNOTE 522, dem kombinierten Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS), erfasst wurden. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (im Folgenden als Ereignisrate bezeichnet) sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (EFS) herangezogen. Die Operationalisierung des Endpunkts wird nachfolgend erläutert.

Gemäß den Angaben im Studienprotokoll war der Endpunkt EFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Progression der Erkrankung, die eine definitive Operation ausschließt
- lokales Rezidiv
- distales Rezidiv
- zweiter primärer Tumor
- Tod aus beliebiger Ursache

Die Feststellung eines Fortschreitens der Erkrankung, eines lokalen oder distalen Rezidivs oder eines zweiten primären Tumors beruhte dabei auf der Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes.

Bei Patientinnen und Patienten, die während der neoadjuvanten Behandlungsphase eine lokoregionale Progression (radiologisch beurteilt) hatten, sich aber einer definitiven Operation unterzogen und keine positiven Resektionsränder aufwiesen, wurde dies nicht als EFS-Ereignis eingestuft.

In der Ergebnisdarstellung (sowohl in Modul 4 A als auch in den Studienunterlagen) wird das Ereignis „Progression der Erkrankung, die eine definitive Operation ausschließt“ aufgeteilt in die Unterereignisse „lokale Progression der Erkrankung, die eine definitive Operation ausschließt“, „lokale Progression der Erkrankung, die eine Operation ausschließt“, „positiver Resektionsrand bei der letzten Operation“ und „Fernmetastasierung“ (in der neoadjuvanten Phase) berichtet. Dies ist anhand der Ausführungen im Studienprotokoll ab Amendment 2 nachvollziehbar.

Der Endpunkt EFS ist in der vorliegenden Datensituation geeignet, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung ist neben der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (ereignisfreies Überleben, Effektmaß Hazard Ratio [HR]) auch das Eintreten des Ereignisses (Effektmaß relatives Risiko [RR]) relevant.

### ***Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Im Modul 4A legt der pU für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Auswertungen zum 7. Datenschnitt für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 sowie für die VAS des EQ-5D vor. Die Auswertung erfolgte jeweils über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 (neoadjuvant und adjuvant) mittels eines cLDA-Modells (constrained Longitudinal Data Analysis) vom Beginn der Behandlung bis zum Long-Term-Follow-up 12 Monate nach Randomisierung.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 ebenso wie die des EQ-5D VAS sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Die Erhebungen zu den patientenberichteten Endpunkten (PROs) wurden nach Studienprotokoll zu Beginn von Zyklus 1, 5 und 8 der neoadjuvanten Behandlungsphase und von Zyklus 1, 5 und 9 der adjuvanten Behandlungsphase durchgeführt, sofern bis dahin kein Therapieabbruch vorlag. Zusätzlich waren Erhebungen 12 Monate und 24 Monate nach Randomisierung im Rahmen des Long-term-Follow-up vorgesehen. In diesen traten Patientinnen und Patienten bei Therapieabbruch oder nach Komplettierung der adjuvanten Behandlung über. Eine Ausnahme stellte der Therapieabbruch wegen Progress oder Rezidivs dar, in diesem Fall erfolgte kein Übertritt in den Long-Term-Follow-up sondern die Beobachtung endete. Der Zeitraum direkt nach Abbruch der Behandlung wird somit in allen in die Auswertungen eingehenden Erhebungen nicht erfasst. Ein im Protokoll zusätzlich beschriebener Early-Discontinuation-Visit wird im vorliegenden Dossier nicht erwähnt.

Die beobachteten Rücklaufquoten der Fragebogen fallen stark und differenziell ab, insbesondere zu Beginn der adjuvanten Behandlung (Rücklaufquote zu diesem Erhebungszeitpunkt bezüglich aller randomisierten Patientinnen und Patienten: 64 % im Interventionsarm vs. 74 % im Vergleichsarm). Dies ist zum großen Teil auf die im Studienprotokoll festgelegte fehlende PRO-Erhebung nach Therapieabbruch zurückzuführen (entsprechend der Angaben des pU in Modul 4A Anhang 4G zu diesem Zeitpunkt zu 29 % vs. 19 %). Die Werte fehlen somit aus potenziell informativen Gründen. Ein wie in der vorliegenden Studie festgelegter Abbruch der Beobachtung unmittelbar nach Therapieabbruch ist nicht sinnvoll, da hierdurch zeitlich mit dem Therapieabbruch in

Verbindung stehende Veränderungen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht erfasst werden können.

Zum anderen ergeben sich aus der oben beschriebenen Planung der PRO-Erhebungen variable Zeiträume zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase in denen keine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte. So war im Studienprotokoll für den Abstand zwischen letzter neoadjuvanter und erster adjuvanter Behandlung ein Zeitraum von 3 bis 6 Wochen vor der Operation und 30 bis 60 Tage (also ca. 4 bis 8 Wochen) nach der Operation empfohlen. Für Patientinnen und Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, waren die erhebungsfreien Zeiträume um weitere ca. 7 Wochen verlängert (5 Wochen Bestrahlung plus nach Studienprotokoll 2 Wochen Sicherheitsabstand), wenn die Bestrahlung sequenziell zur adjuvanten Therapie erfolgte. Dies betraf 37 % der Studienteilnehmerinnen. Dieses Vorgehen ist aus inhaltlicher Sicht nicht sachgerecht. Der Zeitraum zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase ist Teil der Studie, daher sollten die PROs kontinuierlich weiter erhoben werden. Darüber hinaus liegen keine Angaben vor, wie lang dieser Zeitraum tatsächlich war und ob dieser sich zwischen den Studienarmen unterscheidet. In der vom pU vorgelegten cLDA-Analyse werden diese variablen Abstände nicht für eine individuelle zeitliche Zuordnung der tatsächlichen Beobachtungszeitpunkte ab Randomisierung berücksichtigt.

Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten lassen sich zusammenfassend wegen der studiendesignbedingt schnell und differenziell abnehmenden Rücklaufquoten, der fehlenden Erhebung der PROs zwischen der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase und der potenziell unterschiedlich langen Zeiträume zwischen diesen Phasen nicht sinnvoll interpretieren und werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen***

#### *UEs, SUEs und schwere UEs*

Bei der Betrachtung von Nebenwirkungen ist primär relevant, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufgetreten ist. Dagegen können sich bei der Betrachtung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses Effekte aufgrund eines früheren oder späteren Auftretens des Ereignisses und nicht auf Basis der Anteile ergeben. Die Betrachtung von Ereigniszeitanalysen ist insbesondere bei Gruppenvergleichen mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern relevant [31]. Der pU legt für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen vor. In der vorliegenden Situation sind die mittleren Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen jedoch hinreichend ähnlich (siehe Tabelle 11), um für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen das relative Risiko als Effektmaß für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

### *immunvermittelte UEs*

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs und immunvermittelte SUEs wird die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten prädefinierten, aber regelmäßig aktualisierten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, Preferred Term) des Endpunkts unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AEOSI) als relevant erachtet. Hierbei handelt es sich um eine Auswahl an Kategorien und PTs, die zu den typischen immunvermittelten UEs gehören, und bei denen die Behandlung der UEs mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Diese Operationalisierung wird als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen.

### **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie regime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapie regime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes <sup>a</sup>	Brusterhaltende Operation	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs <sup>c</sup>	Immunvermittelte schwere UEs <sup>b,c</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>b,d</sup>
KEYNOTE 522	N	H <sup>e</sup>	N	N	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>g</sup>	N <sup>h</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>g</sup>
<p>a. Dargestellt über das ereignisfreie Überleben; umfasst 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.</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung (Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI], Version 19.0).</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs).</p> <p>e. Einsatz von Folgetherapien in relevantem Umfang nicht entsprechend aktueller Leitlinien, siehe Abschnitt I 3.2</p> <p>f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.</p> <p>h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

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 (siehe Abschnitt I 4.1).

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 (siehe auch Tabelle 9).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt 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 einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist endpunktübergreifend die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 herabgesetzt. Dies ist durch die in Abschnitt I 3.1 beschriebene 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.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang C, die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang D dargestellt.



Eine Auflistung der aufgetretenen immunvermittelten UEs ist in I Anhang E dargestellt. Für immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt eine solche Auflistung nicht vor.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie / Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>KEYNOTE 522</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben <sup>b</sup>	784	115 (14,7) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	390	85 (21,8) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	HR: 0,66 [0,50; 0,87]; 0,003 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes <sup>b</sup>					
Ereignisrate	784	159 (20,3)	390	114 (29,2)	0,69 [0,56; 0,85]; < 0,001
Todesfall	784	19 (2,4)	390	13 (3,3)	–
Fernmetastasen	784	4 (0,5)	390	1 (0,3)	–
Fernrezidiv	784	77 (9,8)	390	56 (14,4)	–
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	33 (4,2)	390	20 (5,1)	–
positiver Resektionsrand bei der letzten Operation	784	6 (0,8)	390	10 (2,6)	–
zweiter primärer Tumor	784	16 (2,0)	390	10 (2,6)	–
ereignisfreies Überleben	784	mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	390	mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	HR: 0,65 [0,51; 0,83]; < 0,001 <sup>c</sup>
brusterhaltende Operation	784	354 (45,2)	390	178 (45,6)	0,99 [0,87; 1,13]; 0,889 <sup>d</sup>
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>				
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>				

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie / Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>				
EORTC QLQ-BR23	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>				
<b>Nebenwirkungen<sup>f</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	783	777 (99,2)	389	389 (100)	–
SUEs	783	341 (43,6)	389	111 (28,5)	1,53 [1,28; 1,82]; < 0,001
schwere UEs <sup>g</sup>	783	645 (82,4)	389	306 (78,7)	1,05 [0,99; 1,11]; 0,128
Abbruch wegen UEs <sup>h</sup>	783	234 (29,9)	389	60 (15,4)	1,94 [1,50; 2,50]; < 0,001
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	783	341 (43,6)	389	85 (21,9)	1,99 [1,63; 2,44]; < 0,001
immunvermittelte SUEs	783	83 (10,6)	389	5 (1,3)	8,25 [3,37; 20,17]; < 0,001
immunvermittelte schwere UEs <sup>g</sup>	783	117 (14,9)	389	8 (2,1)	7,27 [3,59; 14,72]; < 0,001
weitere spezifische UEs					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs)	783	154 (19,7)	389	58 (14,9)	1,32 [1,00; 1,74]; 0,047
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	783	23 (2,9)	389	4 (1,0)	2,86 [0,99; 8,20]; 0,041
Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	783	25 (3,2)	389	0 (0)	25,37 [1,55; 415,62]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	783	92 (11,7)	389	28 (7,2)	1,63 [1,09; 2,45]; 0,016

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie / Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	783	90 (11,5)	389	24 (6,2)	1,86 [1,21; 2,87]; 0,004
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	783	24 (3,1)	389	2 (0,5)	5,96 [1,42; 25,10]; 0,005
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	783	49 (6,3)	389	3 (0,8)	8,11 [2,55; 25,87]; < 0,001

a. Eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch). p-Wert: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [32].  
b. Datenschnitt 22.03.2024  
c. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgroße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (alle 3 Wochen vs. einmal wöchentlich).  
d. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgroße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich).  
e. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 in der vorliegenden Dossierbewertung.  
f. Datenschnitt 23.03.2021; die Nachbeobachtung für UEs war zu diesem Datenschnitt schon abgeschlossen.  
g. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
h. Abbruch mindestens einer Komponente

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; 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; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund der in Abschnitt I 3.2 genannten Unsicherheiten maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt ist auffällig, dass die Kaplan-Meier-Kurven zu Studienbeginn einen sich kreuzenden Verlauf aufweisen (siehe Abbildung 1). Dies wird auch von der EMA im EPAR diskutiert [12]. Aufgrund der nur sehr wenigen Ereignisse, die bis zu diesem Zeitpunkt aufgetreten sind, wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um Zufall handelt. 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 über die Zeit bis zum Ereignis (Effektmaß HR) und das Eintreten des Ereignisses (Effektmaß RR) dargestellt. 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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).

#### **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Tumorstadium (Stadium II vs. Stadium III)

Von den genannten Merkmalen war das Alter als Subgruppenmerkmal prädefiniert. Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da in der Studienpopulation nur 1 Mann eingeschlossen wurde.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes liegen Subgruppenanalysen für beide ausgewählten Merkmale vor. Die für die Einteilung des Erkrankungsstadiums im Rahmen der Subgruppenanalysen verwendete Version der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation ist in den Studienunterlagen nicht angegeben, es handelt sich vermutlich um die Version 7, die bei Diagnosestellung vor Studieneinschluss Verwendung fand. Für das Merkmal Tumorstadium lagen keine Interaktionstests vor. Sie wurden auf Basis des Effektschätzers Hazard Ratio (HR) selbst berechnet. Für die EFS-Rate ebenso wie für die Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen wurde der Interaktionstest mittels Q-Test auf Basis des RR durchgeführt. Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs fehlen Subgruppenanalysen

vollständig. Gemäß der Dossievorlage des G-BA ist die Untersuchung von Effektmodifikatoren für alle relevanten Endpunkte erforderlich [33].

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.



## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [31].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (Tabelle 16).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen**

Für die nachfolgenden Endpunkte Scheitern des kurativen Therapieansatzes und Abbruch wegen UEs geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

#### ***Scheitern des kurativen Therapieansatzes***

Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv) als Komponente in den Endpunkt ein.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen in den Studienunterlagen Angaben zu UEs und schwerwiegenden UEs vor, die zum Abbruch der Therapie führten. Hier zeigt sich, dass bei 40 % der UEs, die im Interventionsarm zum Abbruch der Therapie führten, ein schwerwiegendes UE vorlag. Über den Anteil an schweren UEs, die zum Abbruch führten, liegen keine Angaben vor. Dieser Endpunkt wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention vs. Vergleich Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,66 [0,50; 0,87]; 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Gesamtmortalität 0,85 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Morbidität</b>		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes		
Ereignisrate	20,3 % vs. 29,2 % RR: 0,69 [0,56; 0,85]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Ereignisfreies Überleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,65 [0,51; 0,83]; < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Brusterhaltende Operation	45,2 % vs. 45,6 % RR: 0,99 [0,87; 1,13]; 0,889	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention vs. Vergleich Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	43,6 % vs. 28,5 % RR: 1,53 [1,28; 1,82]; RR: 0,65 [0,55; 0,78] <sup>d</sup> < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs	82,4 % vs. 78,7 % RR: 1,05 [0,99; 1,11]; 0,128	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	29,9 % vs. 15,4 % RR: 1,94 [1,50; 2,50]; RR: 0,52 [0,40; 0,67] <sup>d</sup> < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,8$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte SUEs	10,6 % vs. 1,3 % RR: 8,25 [3,37; 20,17]; RR: 0,12 [0,05; 0,30] <sup>d</sup> < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ , Risiko $\geq 5$ % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	14,9 % vs. 2,1 % RR: 7,27 [3,59; 14,72]; RR: 0,14 [0,07; 0,28] <sup>d</sup> < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ , Risiko $\geq 5$ % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs)	19,7 % vs. 14,9 % RR: 1,32 [1,001; 1,74]; RR: 0,76 [0,57; 0,999] <sup>d</sup> 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs)	2,9 % vs. 1,0 % RR: 2,86 [0,99; 8,20]; RR: 0,35 [0,12; 1,01] <sup>d</sup> 0,041 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering <sup>e</sup>

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention vs. Vergleich Mediane der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Endokrine Erkrankungen (schwere UEs)	3,2 % vs. 0 % RR: 25,37 [1,55; 415,62]; RR: 0,04 [0,002; 0,65] <sup>d</sup> < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	11,7 % vs. 7,2 % RR: 1,63 [1,09; 2,45]; RR: 0,61 [0,41; 0,92] <sup>d</sup> 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	11,5 % vs. 6,2 % RR: 1,86 [1,21; 2,87]; RR: 0,54 [0,35; 0,83] <sup>d</sup> 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs)	3,1 % vs. 0,5 % RR: 5,96 [1,42; 25,10]; RR: 0,17 [0,04; 0,70] <sup>d</sup> 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UEs)	6,3 % vs. 0,8 % RR: 8,11 [2,55; 25,87]; RR: 0,12 [0,04; 0,39] <sup>d</sup> < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

- a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>).  
c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.  
d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.  
e. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert; das Ausmaß wird als gering eingestuft.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n.e.: nicht erreicht; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich □ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich □ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen; jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ schwere UEs □ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich □ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich □ Endokrine Erkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Leber- und Gallenerkrankungen; jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich □ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) liegen keine geeigneten Daten vor.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; QLQ-C30: Quality of life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

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 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup> -basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>d</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cyclophosphamid</li> <li>▪ Docetaxel</li> <li>▪ Doxorubicin</li> <li>▪ Epirubicin</li> <li>▪ Paclitaxel</li> <li>▪ Carboplatin</li> </ul> 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"> <li>▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen<sup>e</sup></li> </ul> <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"> <li>▪ Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<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 <math>\geq 2</math> sowie auf männliche Patienten übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für 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) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Für 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) leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

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

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2022 [Zugriff: 22.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5771/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-830\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5771/2022-12-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-830_BAnz.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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) [online]. 2022 [Zugriff: 22.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9106/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-830\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9106/2022-12-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-830_TrG.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC); study KEYNOTE 522; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
5. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC); study KEYNOTE 522; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
6. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC); study KEYNOTE 522; Interim Clinical Study Report (24 July 2024) [unveröffentlicht]. 2024.
7. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC) [online]. 2017 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004740-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11).

8. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522) [online]. 2020 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036488>.
9. Schmid P, Cortes J, Puztai L et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(9): 810-821. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>.
10. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(6): 556-567. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651>.
11. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2024. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409932>.
12. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0110 [online]. 2022 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 22.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/847/>.
14. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 25.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Fresenius Kabi. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Neoadjuvante (primäre) systemische Therapie [online]. 2024 [Zugriff: 22.11.2024]. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2024/Einzeldateien/AGO\\_2024D\\_12\\_Neoadjuvante\\_systemische\\_Therapie.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf).
18. Loibl S, Andre F, Bachelot T et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024; 35(2): 159-182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>.

19. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Version 6.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 22.11.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
20. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. [AGO]). Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1430: Pembrolizumab (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9380/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-830\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9380/2022-12-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-830_ZD.pdf).
21. Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS). Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1430: Pembrolizumab (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9380/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-830\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9380/2022-12-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-830_ZD.pdf).
22. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4; AWMF-Registernummer: 032-045OL [online]. 2021 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf).
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@pdf-latest?filename=mammakarzinom-der-frau.pdf>.
24. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Adjuvante Strahlentherapie [online]. 2022 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_2022D\\_13\\_Adjuvante\\_Strahlentherapie.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_13_Adjuvante_Strahlentherapie.pdf).
25. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1430: Pembrolizumab (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 09.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9380/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-830\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9380/2022-12-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-830_ZD.pdf).
26. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms [online]. 2024 [Zugriff: 22.11.2024]. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2024/Einzeldateien/AGO\\_2024D\\_18\\_Endokrine\\_und\\_zielger\\_Therapie\\_met.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_18_Endokrine_und_zielger_Therapie_met.pdf).

27. Gennari A, Andre F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1475-1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression  $\geq 10$  (CPS), Kombination mit Chemotherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 22.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/757/>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mind. 2 Vortherapien) [online]. 2022 [Zugriff: 22.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/762/>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 22.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/922/>.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
32. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21\\_An12\\_6\\_Modul4.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Breast Cancer) [Conditions/Diseases] AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)[Other terms] / Phase: 2, 3, 4

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475) AND breast

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
breast [Contain all of these terms] AND (pembrolizumab, MK-3475, MK3475, SCH-900475, SCH900475) [Contain any of these terms]

## I Anhang B Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 19: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapielinie <sup>a</sup> Wirkstoff(e)	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie <sup>b</sup> n (%) <sup>c</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 784	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 390
<b>KEYNOTE 522</b>		
Mindestens eine Folgetherapien (inklusive neoadjuvanter und adjuvanter Therapien nach Therapieabbruch)	144 (18,37)	98 (25,13)
Erstlinientherapie	87 (11,10)	61 (15,64)
capecitabine	20 (2,55)	12 (3,08)
eribulin mesylate	7 (0,89)	4 (1,03)
capecitabine + vinorelbine tartrate	3 (0,38)	3 (0,77)
olaparib	1 (0,13)	3 (0,77)
atezolizumab + ipatasertib + paclitaxel	0 (0)	3 (0,77)
atezolizumab + paclitaxel albumin	0 (0)	3 (0,77)
cisplatin	2 (0,26)	2 (0,51)
cyclophosphamide + docetaxel	2 (0,26)	1 (0,26)
docetaxel	2 (0,26)	1 (0,26)
carboplatin + paclitaxel	0 (0)	2 (0,51)
atezolizumab + paclitaxel	1 (0,13)	1 (0,26)
gemcitabine	1 (0,13)	1 (0,26)
methotrexate	1 (0,13)	1 (0,26)
bevacizumab + paclitaxel	3 (0,38)	0 (0)
carboplatin + gemcitabine	3 (0,38)	0 (0)
amcenestrant + investigational drug (unspecified) + palbociclib	0 (0)	1 (0,26)
anetumab ravtansine	0 (0)	1 (0,26)
anti- HER2 antibody drug conjugate (DXd conjugate) + durvalumab	0 (0)	1 (0,26)
antineoplastic (unspecified)	0 (0)	1 (0,26)
antineoplastic (unspecified) + paclitaxel	0 (0)	1 (0,26)
bevacizumab + paclitaxel / atezolizumab + paclitaxel albumin	0 (0)	1 (0,26)
capecitabine + investigational drug (unspecified)	0 (0)	1 (0,26)
carboplatin + etoposide	0 (0)	1 (0,26)
carboplatin + gemcitabine + paclitaxel albumin	0 (0)	1 (0,26)
carboplatin + gemcitabine + pembrolizumab	0 (0)	1 (0,26)

Tabelle 19: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapielinie <sup>a</sup> Wirkstoff(e)	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie <sup>b</sup> n (%) <sup>c</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 784	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 390
	Carboplatin / cisplatin	0 (0)
cisplatin + docetaxel	0 (0)	1 (0,26)
cisplatin/carboplatin	0 (0)	1 (0,26)
cyclophosphamide + docetaxel/paclitaxel	0 (0)	1 (0,26)
cyclophosphamide + doxorubicin/cyclophosphamide	0 (0)	1 (0,26)
cyclophosphamide + epirubicin	2 (0,26)	0 (0)
cyclophosphamide + epirubicin + fluorouracil	0 (0)	1 (0,26)
cytarabine + gilteritinib	0 (0)	1 (0,26)
docetaxel + fluorouracil + leucovorin calcium + oxaliplatin	0 (0)	1 (0,26)
eribulin	2 (0,26)	0 (0)
fluorouracil + vinorelbine tartrate	0 (0)	1 (0,26)
gimeracil (+) oteracil potassium (+) tegafur	0 (0)	1 (0,26)
gimeracil (+) oteracil potassium (+) tegafur/denosumab	0 (0)	1 (0,26)
letrozole	2 (0,26)	0 (0)
methotrexate/capecitabine	0 (0)	1 (0,26)
paclitaxel	2 (0,26)	0 (0)
paclitaxel albumin	2 (0,26)	0 (0)
paclitaxel + pembrolizumab	2 (0,26)	0 (0)
pembrolizumab	0 (0)	1 (0,26)
sacituzumab govitecan	0 (0)	1 (0,26)
afatinib	1 (0,13)	0 (0)
anastrozole	1 (0,13)	0 (0)
atezolizumab + carboplatin + gemcitabine	1 (0,13)	0 (0)
bevacizumab + capecitabine + carboplatin + paclitaxel	1 (0,13)	0 (0)
bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	1 (0,13)	0 (0)
bevacizumab + cyclophosphamide + paclitaxel	1 (0,13)	0 (0)
bevacizumab + paclitaxel/eribulin mesylate	1 (0,13)	0 (0)
capecitabine + carboplatin + paclitaxel	1 (0,13)	0 (0)
capecitabine + cyclophosphamide + doxorubicin	1 (0,13)	0 (0)
capecitabine + cyclophosphamide + methotrexate	1 (0,13)	0 (0)
capecitabine + paclitaxel	1 (0,13)	0 (0)



Tabelle 19: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapielinie <sup>a</sup> Wirkstoff(e)	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie <sup>b</sup> n (%) <sup>c</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapie / Placebo
	N = 784	N = 390
capecitabine + vinorelbine tartrate/cyclophosphamide/ capecitabine + vinorelbine tartrate	1 (0,13)	0 (0)
carbamazepine + pemetrexed disodium	1 (0,13)	0 (0)
carboplatin + gemcitabine + pembrolizumab/sacituzumab	1 (0,13)	0 (0)
cisplatin + gemcitabine	1 (0,13)	0 (0)
cyclophosphamide + docetaxel + doxorubicin	1 (0,13)	0 (0)
cyclophosphamide + docetaxel + epirubicin/paclitaxel	1 (0,13)	0 (0)
cyclophosphamide + doxorubicin	1 (0,13)	0 (0)
cyclophosphamide + epirubicin + paclitaxel	1 (0,13)	0 (0)
cyclophosphamide + epirubicin/capecitabine	1 (0,13)	0 (0)
cyclophosphamide + fluorouracil + methotrexate	1 (0,13)	0 (0)
exemestane	1 (0,13)	0 (0)
fluorouracil	1 (0,13)	0 (0)
gemcitabine + paclitaxel albumin	1 (0,13)	0 (0)
investigational drug (unspecified) + paclitaxel	1 (0,13)	0 (0)
ladiratuzumab vedotin/carboplatin + gemcitabine	1 (0,13)	0 (0)
letrozole + palbociclib	1 (0,13)	0 (0)
prexasertib	1 (0,13)	0 (0)
vinorelbine tartrate	1 (0,13)	0 (0)
Zweitlinientherapie	48 (6,12)	48 (12,31)
capecitabine	7 (0,89)	8 (2,05)
eribulin mesylate	6 (0,77)	5 (1,28)
olaparib	2 (0,26)	2 (0,51)
cyclophosphamide + docetaxel	3 (0,38)	1 (0,26)
bevacizumab +paclitaxel	2 (0,26)	1 (0,26)
atezolizumab + paclitaxel albumin	0 (0)	2 (0,51)
carboplatin	0 (0)	2 (0,51)
cisplatin + gemcitabine	0 (0)	2 (0,51)
gemcitabine + paclitaxel	0 (0)	2 (0,51)
atezolizumab + paclitaxel	1 (0,13)	1 (0,26)
cyclophosphamide + fluorouracil + methotrexate	1 (0,13)	1 (0,26)
doxorubicin	1 (0,13)	1 (0,26)

Tabelle 19: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapielinie <sup>a</sup> Wirkstoff(e)	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie <sup>b</sup> n (%) <sup>c</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 784	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 390
gemcitabine	1 (0,13)	1 (0,26)
atezolizumab + bevacizumab + selicrelumab	0 (0)	1 (0,26)
bevacizumab + cisplatin + gemcitabine	0 (0)	1 (0,26)
capecitabine + cyclophosphamide	0 (0)	1 (0,26)
capecitabine + docetaxel + granisetron + ondansetron + palonosetron hydrochloride + tropisetron	0 (0)	1 (0,26)
capecitabine + gemcitabine	0 (0)	1 (0,26)
capecitabine/vinorelbine tartrate/gemcitabine	0 (0)	1 (0,26)
carboplatin + cyclophosphamide + vinorelbine tartrate/carboplatin + cyclophosphamide + methotrexate	0 (0)	1 (0,26)
carboplatin + docetaxel + gimeracil (+) oteracil potassium (+) tegafur/carboplatin + eribulin mesylate + gimeracil (+) oteracil potassium (+) tegafur	0 (0)	1 (0,26)
carboplatin + gemcitabine	2 (0,26)	0 (0)
carboplatin + gemcitabine + trilaciclib	0 (0)	1 (0,26)
carboplatin + gemcitabine/capecitabine + docetaxel/bevacizumab + paclitaxel	0 (0)	1 (0,26)
denosumab + docetaxel	0 (0)	1 (0,26)
docetaxel + gemcitabine	0 (0)	1 (0,26)
docetaxel + oxaliplatin	0 (0)	1 (0,26)
eribulin mesylate + pembrolizumab	0 (0)	1 (0,26)
eribulin mesylate/picibanil	0 (0)	1 (0,26)
fluorouracil	0 (0)	1 (0,26)
letrozole + palbociclib	0 (0)	1 (0,26)
paclitaxel albumin	0 (0)	1 (0,26)
paclitaxel + pertuzumab + trastuzumab	0 (0)	1 (0,26)
tamoxifen	2 (0,26)	0 (0)
alpelisib + fulvestrant	1 (0,13)	0 (0)
anetumab ravtansine	1 (0,13)	0 (0)
avelumab + eribulin mesylate	1 (0,13)	0 (0)
bevacizumab + carboplatin + gemcitabine	1 (0,13)	0 (0)
bevacizumab + paclitaxel albumin	1 (0,13)	0 (0)
capecitabine + docetaxel	1 (0,13)	0 (0)

Tabelle 19: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapielinie <sup>a</sup> Wirkstoff(e)	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie <sup>b</sup> n (%) <sup>c</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapie / Placebo
	N = 784	N = 390
capecitabine + vinorelbine tartrate/sacituzumab govitecan	1 (0,13)	0 (0)
cisplatin/cyclophosphamide + fluorouracil + methotrexate	1 (0,13)	0 (0)
cyclophosphamide	1 (0,13)	0 (0)
cyclophosphamide + epirubicin	1 (0,13)	0 (0)
enfortumab vedotin + pembrolizumab	1 (0,13)	0 (0)
eribulin	1 (0,13)	0 (0)
everolimus	1 (0,13)	0 (0)
gimeracil (+) oteracil potassium (+) tegafur	1 (0,13)	0 (0)
ixabepilone	1 (0,13)	0 (0)
sacituzumab govitecan	1 (0,13)	0 (0)
sacituzumab govitecan-hziy	1 (0,13)	0 (0)
tegafur (+) uracil/capecitabine	1 (0,13)	0 (0)
trastuzumab deruxtecan	1 (0,13)	0 (0)
vinorelbine tartrate	1 (0,13)	0 (0)
<p>a. Der pU legt in Modul 4 A Anhang G Angaben separat für die Folgetherapielinien 1 bis 4 und Linie 5 oder höher vor.</p> <p>b. Den Angaben liegt der Datenschnitt 22.03.2024 zugrunde.</p> <p>c. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf den Anteil aller ausgewerteten Patientinnen und Patienten.</p> <p>HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

**I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven**

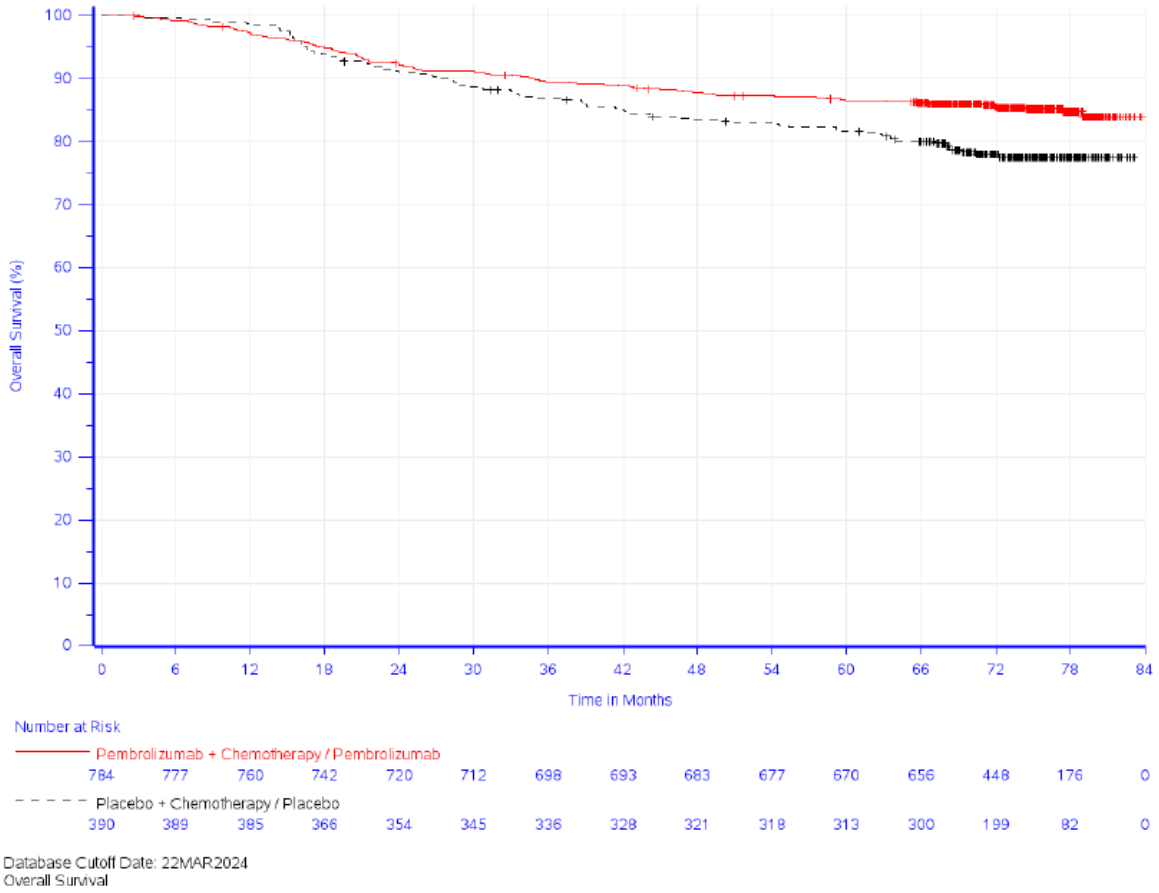


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 522, Datenschnitt 22.03.2024)

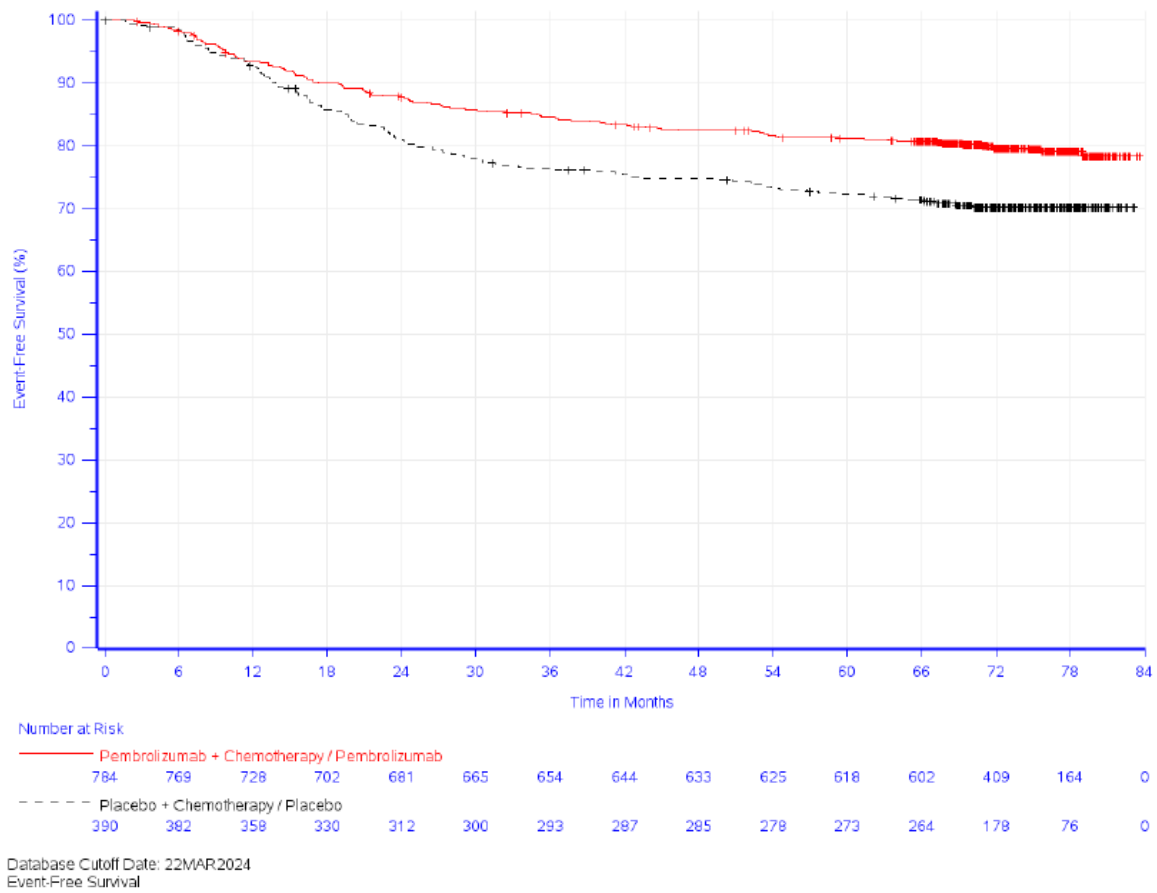


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Ereignisfreien Überleben (Studie KEYNOTE 522, Datenschnitt 22.03.2024)

## I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>KEYNOTE 522</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	777 (99,2)	389 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	608 (77,7)	314 (80,7)
Anaemie	463 (59,1)	229 (58,9)
Febrile Neutropenie	151 (19,3)	66 (17,0)
Leukozytose	16 (2,0)	3 (0,8)
Leukopenie	98 (12,5)	51 (13,1)
Lymphopenie	32 (4,1)	18 (4,6)
Neutropenie	376 (48,0)	190 (48,8)
Panzytopenie	14 (1,8)	5 (1,3)
Thrombozytopenie	110 (14,0)	68 (17,5)
Herzerkrankungen	114 (14,6)	48 (12,3)
Palpitationen	32 (4,1)	21 (5,4)
Sinustachykardie	24 (3,1)	8 (2,1)
Tachykardie	27 (3,4)	8 (2,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	74 (9,5)	32 (8,2)
Ohrschmerzen	18 (2,3)	5 (1,3)
Tinnitus	18 (2,3)	8 (2,1)
Vertigo	24 (3,1)	14 (3,6)
Endokrine Erkrankungen	184 (23,5)	33 (8,5)
Nebenniereninsuffizienz	20 (2,6)	0 (0)
Hyperthyreose	41 (5,2)	7 (1,8)
Hypophysitis	10 (1,3)	0 (0)
Hypothyreose	118 (15,1)	22 (5,7)
Augenerkrankungen	157 (20,1)	64 (16,5)
Trockenes Auge	52 (6,6)	20 (5,1)
Traenensekretion verstaerkt	17 (2,2)	5 (1,3)
Sehen verschwommen	35 (4,5)	15 (3,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	680 (86,8)	351 (90,2)
Abdominale Beschwerden	10 (1,3)	10 (2,6)
Bauch aufgetrieben	17 (2,2)	9 (2,3)
Abdominalschmerz	112 (14,3)	49 (12,6)
Schmerzen Oberbauch	80 (10,2)	34 (8,7)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
Verstopfung	328 (41,9)	150 (38,6)
Diarrhoe	318 (40,6)	133 (34,2)
Mundtrockenheit	66 (8,4)	30 (7,7)
Dyspepsie	111 (14,2)	56 (14,4)
Dysphagie	15 (1,9)	9 (2,3)
Gastritis	27 (3,4)	8 (2,1)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	57 (7,3)	43 (11,1)
Haemorrhoiden	52 (6,6)	17 (4,4)
Mundulzeration	14 (1,8)	11 (2,8)
Uebelkeit	522 (66,7)	257 (66,1)
Schmerzhaftes Schlucken	16 (2,0)	8 (2,1)
Oesophagitis	10 (1,3)	1 (0,3)
Mundschmerzen	15 (1,9)	5 (1,3)
Rektalblutung	10 (1,3)	4 (1,0)
Stomatitis	141 (18,0)	58 (14,9)
Zahnschmerzen	19 (2,4)	11 (2,8)
Erbrechen	244 (31,2)	108 (27,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	668 (85,3)	325 (83,5)
Asthenie	219 (28,0)	111 (28,5)
Schmerzen in der Achselgegend	17 (2,2)	10 (2,6)
Schmerzen an der Katheterstelle	13 (1,7)	2 (0,5)
Brustkorbbeschwerden	9 (1,1)	10 (2,6)
Brustkorbschmerz	34 (4,3)	15 (3,9)
Schuettelfrost	42 (5,4)	8 (2,1)
Gesichtsoedem	12 (1,5)	4 (1,0)
Erschöpfung	365 (46,6)	168 (43,2)
Grippeähnliche Erkrankung	54 (6,9)	26 (6,7)
Unwohlsein	30 (3,8)	13 (3,3)
Schleimhautentzündung	112 (14,3)	49 (12,6)
Oedem	15 (1,9)	13 (3,3)
Oedem peripher	70 (8,9)	30 (7,7)
Schmerzen	31 (4,0)	11 (2,8)



Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapie der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
Periphere Schwellung	15 (1,9)	7 (1,8)
Fieber	221 (28,2)	72 (18,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	43 (5,5)	23 (5,9)
Erkrankungen des Immunsystems	78 (10,0)	30 (7,7)
Arzneimittel-ueberempfindlichkeit	20 (2,6)	8 (2,1)
Ueberempfindlichkeit	40 (5,1)	10 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	525 (67,0)	265 (68,1)
Bronchitis	26 (3,3)	9 (2,3)
Candida-Infektion	13 (1,7)	5 (1,3)
Konjunktivitis	38 (4,9)	13 (3,3)
Zystitis	27 (3,4)	11 (2,8)
Follikulitis	29 (3,7)	15 (3,9)
Pilzinfektion	10 (1,3)	2 (0,5)
Gingivitis	15 (1,9)	6 (1,5)
Herpes zoster	20 (2,6)	12 (3,1)
Grippe	18 (2,3)	17 (4,4)
Nasopharyngitis	65 (8,3)	52 (13,4)
Orale Candidose	24 (3,1)	6 (1,5)
Oraler Herpes	21 (2,7)	9 (2,3)
Paronychie	16 (2,0)	7 (1,8)
Pharyngitis	21 (2,7)	11 (2,8)
Pneumonie	16 (2,0)	10 (2,6)
Atemwegsinfektion	10 (1,3)	4 (1,0)
Rhinitis	33 (4,2)	8 (2,1)
Sinusitis	30 (3,8)	12 (3,1)
Zahnabszess	11 (1,4)	2 (0,5)
Zahninfektion	12 (1,5)	7 (1,8)
Infektion der oberen Atemwege	106 (13,5)	47 (12,1)
Harnwegsinfektion	123 (15,7)	62 (15,9)
Vaginalinfektion	10 (1,3)	3 (0,8)
Infektion eines Gefaess-Medizinprodukts	12 (1,5)	1 (0,3)
Vulvovaginale Pilzinfektion	10 (1,3)	3 (0,8)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapie der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	297 (37,9)	169 (43,4)
Kontusion	14 (1,8)	6 (1,5)
Schmerzen an der Inzisionsstelle	18 (2,3)	10 (2,6)
Infusionsbedingte Reaktion	79 (10,1)	27 (6,9)
Schmerzen waehrend eines Eingriffes	58 (7,4)	26 (6,7)
Hautschaedigung durch Strahlen	114 (14,6)	73 (18,8)
Serom	16 (2,0)	11 (2,8)
Wundkomplikation	10 (1,3)	7 (1,8)
Untersuchungen	515 (65,8)	271 (69,7)
Alaninaminotransferase erhöht	238 (30,4)	108 (27,8)
Aspartataminotransferase erhöht	187 (23,9)	77 (19,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	45 (5,7)	25 (6,4)
Bilirubin im Blut erhöht	29 (3,7)	7 (1,8)
Kreatinin im Blut erhöht	32 (4,1)	6 (1,5)
Glukose im Blut erhöht	10 (1,3)	5 (1,3)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	36 (4,6)	20 (5,1)
Magnesium im Blut erniedrigt	13 (1,7)	3 (0,8)
Phosphor im Blut erhöht	14 (1,8)	3 (0,8)
Kalium im Blut erniedrigt	16 (2,0)	2 (0,5)
Natrium im Blut erniedrigt	12 (1,5)	3 (0,8)
Thyreotropin im Blut erniedrigt	10 (1,3)	4 (1,0)
Thyreotropin im Blut erhöht	16 (2,0)	5 (1,3)
Blutharnstoff erhöht	11 (1,4)	8 (2,1)
Harnsaeure im Blut erhöht	12 (1,5)	8 (2,1)
Auswurffraktion verkleinert	14 (1,8)	8 (2,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	34 (4,3)	12 (3,1)
Haemoglobin erniedrigt	13 (1,7)	7 (1,8)
Lymphozytenzahl erniedrigt	32 (4,1)	19 (4,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	191 (24,4)	113 (29,0)
Thrombozytenzahl vermindert	78 (10,0)	37 (9,5)
Gewicht erniedrigt	57 (7,3)	16 (4,1)
Gewicht erhöht	19 (2,4)	8 (2,1)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
SOC <sup>b</sup>		
PT <sup>b</sup>		
Leukozytenzahl erniedrigt	113 (14,4)	56 (14,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	347 (44,3)	149 (38,3)
Appetit vermindert	178 (22,7)	65 (16,7)
Dehydratation	39 (5,0)	9 (2,3)
Hyperglykämie	36 (4,6)	23 (5,9)
Hyperphosphatämie	12 (1,5)	7 (1,8)
Hyperurikämie	15 (1,9)	7 (1,8)
Hypalbuminämie	28 (3,6)	9 (2,3)
Hypokalzämie	27 (3,4)	14 (3,6)
Hypokaliaemie	88 (11,2)	24 (6,2)
Hypomagnesiaemie	44 (5,6)	17 (4,4)
Hyponatriaemie	38 (4,9)	13 (3,3)
Hypophosphataemie	16 (2,0)	3 (0,8)
Hypoproteinaemie	18 (2,3)	3 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	479 (61,2)	249 (64,0)
Arthralgie	225 (28,7)	120 (30,8)
Arthritis	9 (1,1)	11 (2,8)
Rueckenschmerzen	97 (12,4)	63 (16,2)
Knochenschmerzen	70 (8,9)	39 (10,0)
Flankenschmerz	12 (1,5)	2 (0,5)
Muskelspasmen	32 (4,1)	16 (4,1)
Muskelschwäche	25 (3,2)	3 (0,8)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	31 (4,0)	9 (2,3)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	28 (3,6)	16 (4,1)
Muskuloskelettale Steifigkeit	11 (1,4)	5 (1,3)
Myalgie	153 (19,5)	73 (18,8)
Nackenschmerzen	20 (2,6)	20 (5,1)
Schmerz in einer Extremitaet	91 (11,6)	49 (12,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (1,4)	8 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	584 (74,6)	300 (77,1)
Kognitive Stoerung	12 (1,5)	8 (2,1)
Schwindelgefuehl	118 (15,1)	60 (15,4)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
Dysaesthesie	10 (1,3)	4 (1,0)
Dysgeusie	128 (16,3)	49 (12,6)
Kopfschmerzen	234 (29,9)	113 (29,0)
Hypoaesthesie	34 (4,3)	17 (4,4)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	14 (1,8)	1 (0,3)
Migraene	11 (1,4)	2 (0,5)
Neuralgie	10 (1,3)	7 (1,8)
Periphere Neuropathie	163 (20,8)	90 (23,1)
Neurotoxizitaet	18 (2,3)	9 (2,3)
Paraesthesie	64 (8,2)	37 (9,5)
Periphere sensorische Neuropathie	156 (19,9)	72 (18,5)
Polyneuropathie	21 (2,7)	15 (3,9)
Geschmacksstoerung	25 (3,2)	16 (4,1)
Psychiatrische Erkrankungen	253 (32,3)	114 (29,3)
Angst	61 (7,8)	31 (8,0)
Depression	39 (5,0)	19 (4,9)
Schlaflosigkeit	161 (20,6)	74 (19,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	107 (13,7)	42 (10,8)
Akute Nierenschaedigung	17 (2,2)	3 (0,8)
Dysurie	31 (4,0)	11 (2,8)
Haematurie	10 (1,3)	5 (1,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	161 (20,6)	79 (20,3)
Amenorrhoe	10 (1,3)	2 (0,5)
Brustschmerz	64 (8,2)	43 (11,1)
Menstruation unregelmaessig	12 (1,5)	4 (1,0)
Vaginaler Ausfluss	10 (1,3)	3 (0,8)
Vulvovaginale Trockenheit	19 (2,4)	5 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	407 (52,0)	184 (47,3)
Husten	193 (24,6)	86 (22,1)
Dysphonie	23 (2,9)	5 (1,3)
Dyspnoe	99 (12,6)	50 (12,9)
Belastungsdyspnoe	13 (1,7)	8 (2,1)
Epistaxis	117 (14,9)	63 (16,2)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie regime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapie regime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
Nasenverstopfung	27 (3,4)	5 (1,3)
Nasenschleimhaut trocken	16 (2,0)	5 (1,3)
Schmerzen im Oropharynx	66 (8,4)	38 (9,8)
Pneumonitis	16 (2,0)	6 (1,5)
Husten mit Auswurf	17 (2,2)	8 (2,1)
Lungenembolie	15 (1,9)	4 (1,0)
Allergische Rhinitis	14 (1,8)	7 (1,8)
Rhinorrhoe	37 (4,7)	19 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	668 (85,3)	328 (84,3)
Akne	15 (1,9)	6 (1,5)
Alopezie	477 (60,9)	226 (58,1)
Dermatitis	35 (4,5)	15 (3,9)
Dermatitis akneiform	57 (7,3)	13 (3,3)
Dermatitis allergisch	12 (1,5)	0 (0)
Trockene Haut	63 (8,0)	24 (6,2)
Ekzem	25 (3,2)	10 (2,6)
Erythem	81 (10,3)	36 (9,3)
Nagelverfärbung	49 (6,3)	34 (8,7)
Nagelerkrankung	23 (2,9)	16 (4,1)
Nageltoxizität	8 (1,0)	11 (2,8)
Nächtliche Schweissausbrüche	15 (1,9)	3 (0,8)
Onycholyse	26 (3,3)	14 (3,6)
Onychomadesis	13 (1,7)	3 (0,8)
Hautschmerzen	11 (1,4)	8 (2,1)
Juckreiz	147 (18,8)	56 (14,4)
Ausschlag	234 (29,9)	92 (23,7)
Ausschlag makulo-papuloes	59 (7,5)	27 (6,9)
Ausschlag mit Juckreiz	10 (1,3)	5 (1,3)
Hautverfärbung	10 (1,3)	1 (0,3)
Hauthyperpigmentierung	27 (3,4)	15 (3,9)
Hauttoxizität	10 (1,3)	4 (1,0)
Urtikaria	14 (1,8)	9 (2,3)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
Gefäßerkrankungen	248 (31,7)	121 (31,1)
Tiefe Venenthrombose	12 (1,5)	6 (1,5)
Flush	30 (3,8)	13 (3,3)
Hitzewallung	117 (14,9)	69 (17,7)
Hypertonie	26 (3,3)	12 (3,1)
Hypotonie	40 (5,1)	9 (2,3)
Lymphödem	22 (2,8)	10 (2,6)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

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

Tabelle 21: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapie der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapie der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>KEYNOTE 522</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	341 (43,6)	111 (28,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	154 (19,7)	58 (14,9)
Anaemie	20 (2,6)	9 (2,3)
Febrile Neutropenie	118 (15,1)	47 (12,1)
Neutropenie	12 (1,5)	1 (0,3)
Panzytopenie	11 (1,4)	4 (1,0)
Herzerkrankungen	13 (1,7)	3 (0,8)
Endokrine Erkrankungen	24 (3,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (4,7)	9 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	42 (5,4)	9 (2,3)
Fieber	29 (3,7)	2 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (2,2)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	11 (1,4)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	86 (11,0)	31 (8,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (2,9)	4 (1,0)
Untersuchungen	16 (2,0)	3 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (1,8)	3 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (2,0)	5 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (2,2)	4 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (2,9)	9 (2,3)
Lungenembolie	12 (1,5)	2 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (1,5)	1 (0,3)
Gefäßerkrankungen	11 (1,4)	3 (0,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 23. 1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>KEYNOTE 522</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	645 (82,4)	306 (78,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	433 (55,3)	196 (50,4)
Anaemie	153 (19,5)	61 (15,7)
Febrile Neutropenie	144 (18,4)	63 (16,2)
Leukopenie	33 (4,2)	16 (4,1)
Neutropenie	276 (35,2)	134 (34,4)
Panzytopenie	14 (1,8)	5 (1,3)
Thrombozytopenie	21 (2,7)	12 (3,1)
Herzerkrankungen	15 (1,9)	4 (1,0)
Endokrine Erkrankungen	25 (3,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	92 (11,7)	28 (7,2)
Diarrhoe	25 (3,2)	7 (1,8)
Uebelkeit	29 (3,7)	7 (1,8)
Stomatitis	13 (1,7)	1 (0,3)
Erbrechen	21 (2,7)	6 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90 (11,5)	24 (6,2)
Asthenie	31 (4,0)	9 (2,3)
Erschöpfung	30 (3,8)	6 (1,5)
Fieber	10 (1,3)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	24 (3,1)	2 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	13 (1,7)	3 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	102 (13,0)	38 (9,8)
Harnwegsinfektion	14 (1,8)	3 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (4,7)	11 (2,8)
Untersuchungen	229 (29,2)	123 (31,6)
Alaninaminotransferase erhöht	50 (6,4)	11 (2,8)
Aspartataminotransferase erhöht	25 (3,2)	2 (0,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12 (1,5)	1 (0,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	12 (1,5)	5 (1,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	149 (19,0)	92 (23,7)



Tabelle 22: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
Thrombozytenzahl vermindert	22 (2,8)	4 (1,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	61 (7,8)	21 (5,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (6,6)	16 (4,1)
Hypokaliämie	15 (1,9)	4 (1,0)
Hyponatriämie	13 (1,7)	2 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20 (2,6)	4 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	48 (6,1)	31 (8,0)
Periphere Neuropathie	15 (1,9)	4 (1,0)
Periphere sensorische Neuropathie	11 (1,4)	5 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	12 (1,5)	3 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (2,9)	5 (1,3)
Akute Nierenschädigung	11 (1,4)	1 (0,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (1,3)	4 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (3,4)	7 (1,8)
Lungenembolie	15 (1,9)	2 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	49 (6,3)	3 (0,8)
Ausschlag	14 (1,8)	1 (0,3)
Ausschlag makulo-papuloes	15 (1,9)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	26 (3,3)	8 (2,1)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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

Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Chemotherapie / beobachtendes Abwarten N = 389
<b>KEYNOTE 522</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	234 (29,9)	60 (15,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (4,2)	8 (2,1)
Febrile Neutropenie	12 (1,5)	2 (0,5)
Neutropenie	16 (2,0)	6 (1,5)
Endokrine Erkrankungen	17 (2,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (2,6)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (2,0)	2 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	13 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (1,9)	5 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (1,3)	7 (1,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (1,5)	4 (1,0)
Infusionsbedingte Reaktion	10 (1,3)	3 (0,8)
Untersuchungen	47 (6,0)	13 (3,3)
Alaninaminotransferase erhöht	24 (3,1)	5 (1,3)
Aspartataminotransferase erhöht	14 (1,8)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (2,8)	13 (3,3)
Periphere Neuropathie	8 (1,0)	5 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (1,1)	3 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (2,0)	2 (0,5)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 1\%</math> der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</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>		

**I Anhang E    Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu immunvermittelten UEs**Tabelle 24: immunvermittelte UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab N = 783	Placebo + Chemotherapie / Placebo N = 389
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>KEYNOTE 522</b>		
<b>Gesamtrate immunvermittelte UEs</b>	341 (43,6)	85 (21,9)
Hypothyroidism	118 (15,1)	22 (5,7)
Infusion related reaction	79 (10,1)	27 (6,9)
Hypersensitivity	40 (5,1)	10 (2,6)
Hyperthyroidism	41 (5,2)	7 (1,8)
Gastritis	–	–
Drug hypersensitivity	20 (2,6)	8 (2,1)
Pneumonitis	16 (2,0)	6 (1,5)
Adrenal insufficiency	20 (2,6)	0 (0)
Rash	14 (1,8)	1 (0,3)
Rash maculo-papular	15 (1,9)	0 (0)
Colitis	8 (1,0)	3 (0,8)
Thyroiditis	8 (1,0)	3 (0,8)
Autoimmune thyroiditis	8 (1,0)	2 (0,5)
Hypophysitis	10 (1,3)	0 (0)
Anaphylactic reaction	4 (0,5)	3 (0,8)
Dermatitis bullous	5 (0,6)	1 (0,3)
Erythema multiforme	5 (0,6)	1 (0,3)
Hypopituitarism	5 (0,6)	1 (0,3)
Immune-mediated hepatitis	5 (0,6)	1 (0,3)
Hepatitis	4 (0,5)	1 (0,3)
Myocarditis	5 (0,6)	0 (0)
Autoimmune hepatitis	3 (0,4)	1 (0,3)
Dermatitis exfoliative generalised	3 (0,4)	1 (0,3)
Enterocolitis	4 (0,5)	0 (0)
Pancreatitis	4 (0,5)	0 (0)
Tubulointerstitial nephritis	4 (0,5)	0 (0)
Type 1 diabetes mellitus	4 (0,5)	0 (0)
Vasculitis	4 (0,5)	0 (0)

Tabelle 24: immunvermittelte UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + Chemotherapieregime der Studie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie  PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapie / Placebo
	N = 783	N = 389
Cytokine release syndrome	3 (0,4)	0 (0)
Myositis	3 (0,4)	0 (0)
Nephritis	3 (0,4)	0 (0)
Encephalitis autoimmune	2 (0,3)	0 (0)
Pancreatitis acute	2 (0,3)	0 (0)
Pruritus	2 (0,3)	0 (0)
Autoimmune colitis	1 (0,1)	0 (0)
Autoimmune nephritis	1 (0,1)	0 (0)
Diabetic ketoacidosis	1 (0,1)	0 (0)
Interstitial lung disease	1 (0,1)	0 (0)
Iridocyclitis	1 (0,1)	0 (0)
Uveitis	1 (0,1)	0 (0)
Myasthenia gravis	1 (0,1)	0 (0)
Myopathy	1 (0,1)	0 (0)
Pemphigoid	1 (0,1)	0 (0)
Rash pustular	1 (0,1)	0 (0)
Sarcoidosis	1 (0,1)	0 (0)
Serum sickness	1 (0,1)	0 (0)
Stevens-Johnson syndrome	1 (0,1)	0 (0)
Toxic skin eruption	1 (0,1)	0 (0)
<p>a. vom pU vorgelegte spezifische MedDRA PT-Sammlung (Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI], Version 19.0)</p> <p>b. MedDRA-Version 23.1</p> <p>AEOSI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.*

*Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.*

*Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des TNBC: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie mit 8 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 4 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie mit 9 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 5 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie auftritt, sollten keine KEYTRUDA®-Monotherapie als adjuvante Behandlung erhalten.*

*Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.*

*Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.*

*Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.*

*Bei Patienten  $\geq$  75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.*

*Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.*

*Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.*

*Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.*

*Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.*

*Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der*

*jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.*

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.*

*Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**



## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.10
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.20</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.16

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AUC	Area under the Curve
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pTNM-Klassifikation	Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TNBC	triple-negatives Mammakarzinom
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung Mammakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet 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 angewendet.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU ist der therapeutische Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC nach wie vor hoch, denn das TNBC sei immer noch durch einen aggressiven klinischen Verlauf und schlechte Überlebenschancen gekennzeichnet. Der große Bedarf betrifft dabei Therapieoptionen, die das Risiko für ein Rezidiv oder eine Metastasierung reduzieren.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Zielpopulation entspricht dabei überwiegend seiner Vorgehensweise im Rahmen des früheren Nutzenbewertungsverfahrens zu Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 mit teilweise anderen / aktuelleren Datenquellen im vorliegenden Verfahren (siehe hierzu Dossierbewertung [2] sowie Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 15.12.2022 mit Befristung bis zum 01.10.2024 [3,4]).

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2024	-	70 074
2	Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	41,0 <sup>a</sup> –47,6 <sup>a</sup>	28 705–33 330
3	Patientinnen und Patienten mit TNBC	8,9	2555–2966
4	Patientinnen und Patienten in der GKV	87,9 <sup>a</sup>	2247–2608

a. Die Berechnung basiert auf einem ungerundeten Wert, angegeben hingegen ist ein gerundeter Wert.  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom

### Schritt 1: Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2024

Der pU berechnet die Anzahl der an einem Mammakarzinom neu erkrankten Patientinnen und Patienten in Deutschland im Jahr 2024 auf Basis einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) [5] im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand 13.09.2022. Aus dieser entnimmt er die Inzidenz in Form der rohen Erkrankungsrate pro 100 000 Personen für die Jahre 2010 bis 2019 stratifiziert nach Geschlecht. Aus den Angaben für weibliche Personen schätzt der pU die Regressionsgleichung

rohe Inzidenzrate je 100 000 Personen im Jahr  $x = -1,117 \cdot \text{Jahr } x + 2422$

und berechnet mit dieser die rohe Inzidenzrate von weiblichen Personen für das Jahr 2024 (161,2 pro 100 000 Personen). Für männliche Personen wurde die für das Jahr 2022 vom RKI prognostizierte rohe Inzidenzrate von 1,9 Fällen pro 100 000 Personen auch für das Jahr 2024 als konstant angenommen. Weiterhin entnimmt der pU der Statistik zur Bevölkerungsvorberechnung des Statistischen Bundesamtes [6] die sich ergebenden Bevölkerungszahlen auf Basis des Szenarios G1-L2-W2 (niedrige Geburtenhäufigkeit, moderate Entwicklung der Lebenserwartung, moderates Wanderungssaldo) für das Jahr 2024 stratifiziert nach Geschlecht und verrechnet diese entsprechend mit den ermittelten rohen Inzidenzraten. Abschließend summiert der pU die sich für das Jahr 2024 ergebenden Anzahlen an am Mammakarzinom neu erkrankten männlichen und weiblichen Personen. Er erhält eine Anzahl von 70 074 am Mammakarzinom neu erkrankten Patientinnen und Patienten.

### Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko

Das Anwendungsgebiet ist gemäß Fachinformation beschränkt auf das lokal fortgeschrittene oder frühe Stadium mit hohem Rezidivrisiko [1]. Der pU bezieht sich hierbei auf die

Tumorstadien gemäß der Pathologische-Tumor-Lymphknoten-Metastasen(pTNM)-Klassifikation sowie auf die Stadien gemäß Union for International Cancer Control (UICC).

Für den Anteil dieser Patientinnen und Patienten an allen Personen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zieht der pU 2 Quellen [7,8] heran:

- Für die untere Grenze entnimmt der pU die Anteilswerte des Mammakarzinoms je Stadium (IIA: 23,4 %; IIB: 10,6 %; IIIA: 2,6 % und IIIB: 1,3 %) aus dem Jahresbericht des Krebsregisters Sachsen für das Jahr 2021 [8]. Für die Berechnung des Anteilswertes schließt der pU zudem Patientinnen und Patienten aus der Grundgesamtheit aus, für die gemäß dem Krebsregister Sachsen [8] keine Angaben zur UICC-Tumorstadieneinteilung vorliegen (5,9 %) bzw. bei denen eine TNM-Klassifikation nicht anwendbar ist (1,4 %). Der pU geht hierbei implizit davon aus, dass die Anteile der UICC-Tumorstadien bei diesen Patientengruppen im Vergleich zu der Verteilung der Gruppen mit Angaben zum UICC-Tumorstadium identisch sind. Insgesamt ergibt sich aufsummiert ein Anteilswert von aufgerundet 41,0 %.
- Für die obere Grenze summiert der pU die in einem Bericht des Tumorregisters München (TRM) [7] für die Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020 (ausschließlich Frauen) für die Tumorstadien pT2N0M0, pT3N0M0, pT4N0M0, pT1N+M0, pT2N+M0, pT3N+M0 und pT4N+M0 angegebenen Anteilswerte (Ergebnis: 47,6 %), die sich auf 56 209 Patientinnen mit Klassifikation beziehen.

Der pU multipliziert die untere und die obere Grenze des Anteilswerts mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit TNBC**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit TNBC zieht der pU eine Auswertung von Schrodi et al. [9] zu Daten des TRM heran. Diese umfasst Angaben u. a. zum Subtyp bei 32 450 Frauen mit einem invasiven Mammakarzinom, diagnostiziert in den Jahren 2004 bis 2015. Der Auswertung entnimmt der pU für TNBC einen Anteilswert von 8,9 %.

Den Anteilswert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [10,11] ermittelt der pU eine Anzahl von 2247 bis 2608 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen des pU führt in einzelnen Herleitungsschritten zu Unsicherheiten und insgesamt zu einer tendenziellen Unterschätzung der Patientenzahl. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden beschrieben.

#### **Zu Schritt 1: Mammakarzinom-Neuerkrankungen**

Für die Ausgangspopulation zieht der pU ausschließlich die Anzahl der Mammakarzinom-Neuerkrankungen heran. Es ist nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten, die vor dem aktuellen Jahr diagnostiziert wurden, im aktuellen Jahr beispielsweise mit Lokalrezidiv die Kriterien des vorliegenden Anwendungsgebiets von Pembrolizumab erfüllen. Weiterhin liegen mittlerweile aktuellere Daten bis zum Jahr 2022 für die rohe Inzidenzrate des Mammakarzinoms beim ZfKD vor [12] (letzte Aktualisierung: 05.09.2024). Für die Jahre 2010 bis 2019 lässt sich den Daten für weibliche Personen eine höhere rohe Inzidenzrate entnehmen als zum vom pU herangezogenen Datenstand. Für sowohl diese Jahre als auch bis einschließlich 2022 liegt die aktuell angegebene Inzidenzrate für weibliche Personen höher als die vom pU für das Jahr 2024 veranschlagte (161,2 je 100 000 Personen). Auf Basis der aktuelleren Daten ergibt sich bei der vom pU verwendeten Methode der linearen Regression eine höhere Patientenzahl in diesem Schritt.

#### **Zu Schritt 2: lokal fortgeschrittenes oder frühes Mammakarzinom mit einem hohen Rezidivrisiko**

Der Anteilswert der oberen Grenze umfasst, wie vom pU angegeben, Patientinnen, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Dies ist zumindest ein Teil der Patientinnen im UICC-Stadium IIIC (die in der Kategorie N+ als Lymphknotenbefall in der TNM-Klassifikation enthalten sind), für die eine neoadjuvante Therapie nicht mehr infrage kommt. Ein Ausschluss dieser Patientinnen ist mit der vom pU herangezogenen Quelle [7] nicht möglich.

Gleichwohl existieren Hinweise, dass der gemeinsame Anteil der UICC-Stadien II und III auch höher liegen kann. Beispielsweise ist dem Jahresbericht 2022 des Krebsregisters Baden-Württemberg [13] zu entnehmen, dass der gemeinsame Anteil der UICC-Tumorstadien II und III von Frauen in den Diagnosejahren 2016 bis 2019, für die Angaben zum Tumorstadium vorlagen, bei insgesamt 51 % liegt. Abzüglich der Patientinnen und Patienten mit UICC-Stadium IIIC, angenähert über den Status N3 gemäß TNM-Klassifikation, ergibt sich ein Anteilswert von 48 %.

#### **Zu Schritt 3: TNBC**

Es ist unklar, inwieweit sich der vom pU veranschlagte und mit den Fallzahlen aus Schritt 2 verrechnete Anteilswert für TNBC auf Basis der Studie von Schrodi et al. [9], ausschließlich auf Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem Mammakarzinom und hohem

Rezidivrisiko bezieht. Dies führt zu Unsicherheit. Allerdings gibt es auch Hinweise, dass der Anteilswert für TNBC auch höher liegen kann. Beispielsweise ist der Dossierbewertung im Verfahren zu Olaparib im Anwendungsgebiet adjuvante Therapie des Mammakarzinoms [14] ein Anteilswert von 30,3 % (eigene Berechnung auf Basis von 35 % mit TNBC bei 86,6 % mit negativem Status des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 [HER2]) für Patientinnen und Patienten mit TNBC bei einem frühen Stadium des Mammakarzinoms zu entnehmen.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Im früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab [3,4] hat der G-BA eine Anzahl von ca. 2440 bis 2520 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet beschlossen. Diese basierte auf der damaligen Angabe des pU im Dossier (2438 bis 2518 Patientinnen und Patienten).

In Ermangelung geeigneterer Daten und vor dem Hintergrund insbesondere der dargestellten, auf eine tendenzielle Unterschätzung hinweisenden Aspekte, wird eine Spanne aus der Untergrenze des vorherigen Verfahrens und der Obergrenze des jetzigen Verfahrens von 2438 bis 2608 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation bevorzugt. Es sei darauf hingewiesen, dass die Patientenzahl näher an der oberen Grenze der Spanne zu erwarten ist.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten unterteilt, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant)

- die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt bzw.
- nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt,

unterteilt. Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die rohen Raten je 100 000 Personen (sowohl Inzidenz- als auch 5-Jahres-Prävalenzraten) für das Mammakarzinom bei Frauen bis zum Jahr 2029 weiter rückläufig sein werden, während er für Männer von konstanten rohen Raten ausgeht.



## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließend nach Operation Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvant)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko,	2247–2608 <sup>a</sup>	Die Angaben des pU sind tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine unklare Anzahl unberücksichtigter Patientinnen und Patienten mit beispielsweise neu auftretendem Lokalrezidiv,</li> <li>▪ aktuellere Daten zur rohen Inzidenz des Mammakarzinoms bei Frauen und</li> <li>▪ eine mögliche Unterschätzung des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten mit TNBC</li> </ul>
	davon diejenigen, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant) die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt	k. A.	-
	davon diejenigen, für die Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (adjuvant) nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt	k. A.	-

a. Angabe des pU

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple negatives Mammakarzinom

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU unterteilt die Darstellung seiner Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils in eine neoadjuvante und in eine adjuvante Phase.

Der pU liefert für die zu bewertende Therapie Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten der Kombinationstherapien

- Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin + Cyclophosphamid sowie
- Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab + Epirubicin + Cyclophosphamid

in der neoadjuvanten Phase, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie in der adjuvanten Phase nach Operation.

Bei den oben genannten vom pU herangezogenen Kombinationstherapien handelt es sich um die Therapieregime aus der Zulassungsstudie KEYNOTE 522 [15]. Der Fachinformation von Pembrolizumab [1] lässt sich kein Hinweis dazu entnehmen, dass eine Kombination auf diese Wirkstoffe beschränkt ist, sodass sich bei einer anderen Wirkstoffkombination abweichende Kosten ergeben können. Der pU folgt in diesem Zusammenhang der Argumentation des G-BA, der in den Tragenden Gründen zum Vorgängerverfahren [3] ausführt, dass aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Chemotherapien und Behandlungsregimen deren Therapiekosten als „nicht bestimmbar“ angegeben wurden. Daher entfällt eine weitere Kommentierung von weiteren Kombinationstherapien mit Pembrolizumab als denen, die der pU ausgewiesen hat, in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: Eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von:

- Cyclophosphamid
- Docetaxel
- Doxorubicin
- Epirubicin
- Paclitaxel

- Carboplatin

gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation.

Gemäß G-BA sind die Wirkstoffe Paclitaxel, Cyclophosphamid, Docetaxel und Carboplatin für die neoadjuvante Therapiesituation nicht zugelassen. Folglich ist in der jeweiligen Fachinformation kein Behandlungsprotokoll für die neoadjuvante Therapiesituation dargestellt. Die Angaben des pUs wurden mit den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) [16] abgeglichen.

Der pU setzt für seine Kostenberechnung die Therapieprotokolle der Vergleichstherapien „Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin + Cyclophosphamid oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten nach Operation“ der Zulassungsstudie KEYNOTE 522 um [15]. Darüber hinaus gibt der pU an, dass andere Chemotherapien möglich seien, gibt die zugehörigen Kosten jedoch ebenfalls als „nicht bestimmbar“ an. Davon abweichend lassen sich den Empfehlungen der AGO [16] auch weitere Kombinationen und Behandlungsmodi entnehmen, für die abweichende Kosten entstehen können. Eine weitere Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „eine andere Chemotherapie als Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin + Cyclophosphamid oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten nach Operation“ in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4 entfällt.

Der pU gibt weiterhin an, dass für beobachtendes Abwarten im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die adjuvante Phase die Kosten patientenindividuell unterschiedlich seien. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pembrolizumab entsprechen der Fachinformation [1]. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der weiteren Wirkstoffe entsprechen den Behandlungsprotokollen in der Zulassungsstudie KEYNOTE 522 gemäß Fachinformation [15].

Der pU gibt die Behandlungsdauer jeweils für die neoadjuvante und adjuvante Phase getrennt an, sodass unklar ist, auf welchen Behandlungszeitraum sich die Gesamttherapie erstreckt. Durch behandlungsfreie Tage im prä- und postoperativen Zeitraum kann die adjuvante Phase bei einem Teil der Patientinnen und Patienten über das 1. Behandlungsjahr hinausgehen.

## **II 2.2 Verbrauch**

Für Pembrolizumab entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch der Fachinformation [1].

Der Verbrauch der weiteren Wirkstoffe – mit Ausnahme von Carboplatin bei der vom pU verwendeten Dosisberechnung (siehe nächster Absatz) – richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße für erwachsene Frauen (Körpergröße: 165,8 cm; Körpergewicht: 69,2 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [17] zugrunde. Für Männer kann der Verbrauch entsprechend höher liegen.

Für Carboplatin ermittelt der pU die Dosis anhand der Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die für die Berechnung der Dosen veranschlagten Areas under the Curve (AUC) von 1,5 mg/ml/min und 5 mg/ml/min entsprechen den in der Studie KEYNOTE 522 angewendeten Schemata [15]. Der pU schätzt auf Basis eines Durchschnittsalters von 45,9 Jahren [18], eines durchschnittlichen Körpergewichts von 69,2 kg [17] und unter Annahme eines durchschnittlichen Serumkreatininwerts von 0,75 mg/dl bei Frauen eine GFR von 102,5 ml/min und berechnet anhand dieser für Carboplatin eine Dosis von 191,25 mg (bei AUC 1,5 mg/ml/min) bzw. 637,5 mg (bei AUC 5 mg/ml/min) pro Behandlungstag.

Für Paclitaxel, Doxorubicin, Epirubicin und Cyclophosphamid entsprechen die Angaben des pU den Behandlungsprotokollen in der Zulassungsstudie KEYNOTE 522 gemäß Fachinformation [1].

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Für alle Wirkstoffe stellen die Angaben des pU zu den Kosten korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2024 dar.

Für Doxorubicin in der Wirkstärke 10 mg veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt, der auf Basis des Festbetrags berechnet wurde.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt für alle Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dabei veranschlagt der pU für alle Therapieregime Kosten für die Infusionstherapie und für Paclitaxel Kosten für die Begleittherapie.

Nachfolgend wird auf einzelne Aspekte der Kostenberechnung näher eingegangen.

Der pU zieht für die Infusionskosten der einzelnen Wirkstoffe die Gebührenordnungspositionen (GOP) 02100 (Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten) bzw. 02101 (Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs [19] der Kassenärztlichen Bundesvereinigung heran. Es ist zu beachten, dass, wie der pU selbst

anmerkt, es durch die Gabe mehrerer Therapieregime nacheinander auch zu einem höheren Beobachtungs- und Betreuungsbedarf kommen kann, der eine höher bepreiste GOP als die vom pU angesetzten begründen kann (z. B. für die ambulante Beobachtung und Betreuung > 2 Stunden; GOP 01510). Hierfür setzt der pU jedoch keine Kosten an.

Für die Kombinationstherapien können gemäß Fachinformationen [20-23] weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder die Überwachung der Herzfunktion. Es ist jedoch unklar, ob die in den Fachinformationen genannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die neoadjuvante (nicht zugelassene) Phase zum Tragen kommen.

Der pU berücksichtigt Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe auf Basis der von ihm gewählten Präparate. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [24,25].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für die in Abschnitt II 2 aufgeführten Therapieregime. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten für die vom pU angegebenen Kombinationstherapien Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Der pU ermittelt für die in Abschnitt II 2.2 angegebenen Pembrolizumab-Kombinationstherapien Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 52 351,34 € bis 53 595,26 € für die neoadjuvante und 47 550,60 € bis 52 294,00 € für die adjuvante Phase.

Der Fachinformation [1] lässt sich kein Hinweis dazu entnehmen, dass eine Kombinationstherapie mit Pembrolizumab auf die vom pU dargestellten Wirkstoffe beschränkt ist, sodass sich abweichende Kosten bei anderen Wirkstoffkombinationen ergeben können. Dies gilt auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Außerdem können dort auch andere Behandlungsmodi zum Einsatz kommen, die ebenfalls zu abweichenden Kosten führen können.

### **Arzneimittelkosten**

Die nachfolgenden Aspekte betreffen alle vom pU angegebenen Kombinationstherapien.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind

- für die Kombinationstherapie mit Doxorubicin in der Größenordnung plausibel (siehe Abschnitt II 2.3) und

- für die Kombinationstherapie mit Epirubicin plausibel.

Für die Pembrolizumab-Monotherapie in der adjuvanten Phase sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten plausibel.

#### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe**

Die nachfolgenden Aspekte betreffen mit Ausnahme der Pembrolizumab-Monotherapie alle vom pU angegebenen Therapieregime:

- Die Kosten für die Infusionstherapie können höher liegen.
- Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe können abweichen [24,25].

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für die adjuvante Phase**

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten (zweckmäßige Vergleichstherapie für die adjuvante Phase) die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvant)<sup>b</sup></b>						
<b>Neoadjuvante Phase</b>						
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin + Cyclophosphamid	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko	49 021,01 <sup>c, d</sup> – 49 064,93 <sup>e, f</sup>	530,33	2800,00 <sup>c, d</sup> – 4000,00 <sup>e, f</sup>	52 351,34 <sup>c, d</sup> – 53 595,26 <sup>e, f</sup>	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können höher liegen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab + Epirubicin + Cyclophosphamid		49 604,09 <sup>c, d</sup> – 49 648,01 <sup>e, f</sup>	530,33	2800,00 <sup>c, d</sup> – 4000,00 <sup>e, f</sup>	52 934,42 <sup>c, d</sup> – 54 178,34 <sup>e, f</sup>	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können höher liegen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab + eine andere Chemotherapie		nicht bestimmbar				Es können sich Kosten ergeben, die von den oben angegebenen Kosten abweichen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Adjuvante Phase</b>						
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko	46 578,60 <sup>e</sup> – 51 754,00 <sup>c</sup>	40,00 <sup>c</sup> – 72,00 <sup>e</sup>	500,00 <sup>c</sup> – 900,00 <sup>e</sup>	47 550,60 <sup>e</sup> – 52 294,00 <sup>c</sup>	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben des pU zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>e</sup> gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation<sup>h</sup></b>						
<b>Neoadjuvante Phase</b>						
Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin + Cyclophosphamid	siehe oben	7617,81 <sup>d</sup> – 7661,73 <sup>f</sup>	530,33	2400,00 <sup>d</sup> – 3200,00 <sup>f</sup>	10 548,14 <sup>d</sup> – 11 392,06 <sup>f</sup>	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können höher liegen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Epirubicin + Cyclophosphamid		8200,89 <sup>d</sup> – 8244,81 <sup>f</sup>	530,33	2400,00 <sup>d</sup> – 3200,00 <sup>f</sup>	11 131,22 <sup>d</sup> – 11 975,14 <sup>f</sup>	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können höher liegen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Eine andere Chemotherapie		nicht bestimmbar				Bei Veranschlagung weiterer Kombinationstherapien und Behandlungsmodi können sich abweichende Kosten ergeben.



Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leis- tungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfs- taxe) in € <sup>a</sup>	Jahres- therapie- kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Adjuvante Phase</b>						
beobachtendes Abwarten	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschritte nem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für die zu bewertende Therapie zieht der pU die Fachinformation von Pembrolizumab sowie die Behandlungsprotokolle der Pembrolizumab-Kombinationstherapien aus der Studie KEYNOTE 522 heran.</p> <p>c. Pembrolizumab: 400 mg 6-wöchentlich</p> <p>d. Carboplatin: AUC 5 mg/ml/min 3-wöchentlich</p> <p>e. Pembrolizumab: 200 mg 3-wöchentlich</p> <p>f. Carboplatin: AUC 1,5 mg/ml/min wöchentlich</p> <p>g. unter Auswahl von: Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin</p> <p>h. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie zieht der pU die Behandlungsprotokolle der Kombinationstherapien der Studie KEYNOTE 522 heran.</p> <p>AUC: Area under the Curve; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen oder Patientenpräferenzen mit Pembrolizumab nicht behandelt werde. Er geht weiterhin davon aus, dass Kontraindikationen nur sehr wenige Patientinnen und Patienten betreffen.

Konkrete Angaben zum ambulanten und stationären Versorgungsbereich macht der pU nicht, da es bisher an Daten hierzu fehle.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab sei nur schwer vorherzusagen und eine zuverlässige Abschätzung mangels belastbarer Daten könne derzeit nicht erfolgen.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021480>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-63\\_pembrolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-63_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 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 [online]. 2022 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9106/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-830\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9106/2022-12-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-830_TrG.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2022 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5771/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-830\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5771/2022-12-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-830_BAnz.pdf).
5. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zu ICD-10 C50; Inzidenz, 5-Jahres-Prävalenz. Letzte Aktualisierung: 13. September [online]. 2022 [Zugriff: 10.07.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
6. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung – BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2); Bevölkerung Deutschlands bis 2070 [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-06>.

7. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival [online]. 2022 [Zugriff: 25.03.2022]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf).
8. Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2012 – 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 25.06.2024]. URL: [https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/auswertungen/2023-11-27\\_Bericht\\_druck.pdf](https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/2023-11-27_Bericht_druck.pdf).
9. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D et al. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten [online]. 2017 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_20\\_20170629\\_OutmodSubtypPoster.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_20_20170629_OutmodSubtypPoster.pdf).
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar – Juni 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 11.07.2024]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Juni\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juni_2024.pdf).
11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2024 [Zugriff: 11.07.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
12. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 20.11.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
13. Krebsregister Baden Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg; Jahresbericht 2022; Diagnosejahre 2016 - 2019 [online]. 2022 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: [https://www.krebsregister-bw.de/app/uploads/2023/05/Handout\\_MP\\_Schulung\\_2017\\_V2-1.pdf](https://www.krebsregister-bw.de/app/uploads/2023/05/Handout_MP_Schulung_2017_V2-1.pdf).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-89\\_olaparib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-89_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

15. Merck & Co. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC); Data-Cutoff 22-MAR-2024; Report Date 24-July; Clinical Study Report KEYNOTE 522 [unveröffentlicht]. 2024.
16. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Neoadjuvante (primäre) systemische Therapie. Guidelines Breast, Version 2024.1D [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2024/Einzeldateien/AGO\\_2024D\\_12\\_Neoadjuvante\\_systemische\\_Therapie.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf).
17. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
18. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022) [online]. 2024. URL: <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Online-Version des EBM. Stand: aktualisiert am 02.07 [online]. 2024 [Zugriff: 16.07.2024]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
20. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml. Stand: März. 2022.
21. Hexal. Fachinformation Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml. Stand: Juni. 2023.
22. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Epirubicin Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2023.
23. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). Stand: April. 2024.
24. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).