

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12, 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. Januar 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

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

veröffentlicht am 2. Januar 2025

Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1108

IQWiG Bericht Nr. 1907

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Rate kompletter Remissionen
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) zur Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren in dieser Indikation gesetzten Frist durchgeführt. Pembrolizumab ist in Kombination mit Chemotherapie zugelassen zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des TNBC im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko oder im lokal fortgeschrittenen Stadium. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	Subpopulationen	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Taxan- und Anthrazyklin-basierte emotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Therapie, gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation	Für Paclitaxel + Carboplatin, Doxo-/Epirubicin + Cyclophosphamid geeignet	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt
	Für o. g. Chemotherapie nicht geeignet	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht grundsätzlich den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings ist Pembrolizumab inzwischen bereits Elements des Therapiestandards geworden. Die Anzahl der Patientinnen, die für die Chemotherapie-Kombination nicht geeignet sind, erscheint uns klein.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Chemotherapie + Pembrolizumab vs Chemotherapie in der neoadjuvanten Therapie des TNBC bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE 522. Basis der Neubewertung ist der Datenschnitt vom März 2024. Der finale Datenschnitt ist für September 2025 geplant.
- Die Kombination von Chemotherapie mit Pembrolizumab führte gegenüber Chemotherapie jetzt auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 5 Jahren.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 war im Pembrolizumab-Arm leicht gegenüber dem Kontrollarm erhöht. Die Rate von Therapieabbrüchen war fast doppelt so hoch und lag bei 29,9%. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).

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

2. Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [1, 2].

3. Stand des Wissens

Das TNBC macht 15-20% der neu diagnostizierten Erkrankungen aus. Es hatte eine signifikant schlechtere Prognose als das Hormonrezeptor-positive und als das HER2-überexprimierende Mammakarzinom [1-3]. Die neoadjuvante und adjuvante Therapie des frühen TNBC hat sich 2022 durch die Einführung der Immuntherapie in Form des Checkpoint-Inhibitors (CPI) Pembrolizumab signifikant verändert. Die Kombination von Chemotherapie mit Pembrolizumab führte gegenüber alleiniger Chemotherapie zur signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen und zu einer signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens. In der aktuellen Analyse zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch die Hinzunahme von Pembrolizumab.

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

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

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	EFÜ ²	ÜLZ ⁴ (HR ³)	ÜLR ⁵ (HR ³)
KEYNOTE 522, Schmid, 2024 [4], Dossier	Stadium II / III hohes Rezidivrisiko	Neoadjuvant: Chemotherapie + Placebo Adjuvant: Placebo	Neoadjuvant: Chemotherapie + Pembrolizumab Adjuvant: Pembrolizumab	1174	n.e. vs n.e. ⁶ 0,65 ⁷ p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,66 p = 0,003	77,6 vs 84,8

¹ N - Anzahl Patienten; ² EFÜ – Ereignisfreies Überleben, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁵ ÜLR – Überlebensrate nach 78 Monaten, in %; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

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

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt den früheren Empfehlungen der Fachgesellschaften [1-3]. Inzwischen ist Pembrolizumab selbst als Standard etabliert.

4.2. Studien

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

- Paclitaxel (80 mg/m² i.v. an Tag 1, 8, und 15) plus Carboplatin (AUC gesteuert, entweder Tag 1 AUC 5 oder Tag 1, 8, 15 AUC 1,5), gefolgt von:
- Doxorubicin (60 mg/m²) oder Epirubicin (90 mg/m²) plus Cyclophosphamid (600 mg/m² i.v.) an Tag 1.

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

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].

Der 7. Datenschnitt erfolgte am 22. März 2024. Der finale Datenschnitt ist für September 2025 geplant.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit / Überlebensrate

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit einer malignen Erkrankung. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 75,1 Monaten eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einer HR von 0,66. Die Kurven in der Kaplan Meier–Analyse divergieren zunehmend. Zum Zeitpunkt der aktuellen Publikation lag die Überlebensrate nach 5 Jahren bei **86,6** vs **81,7**%. Die im Dossier des pharmazeutischen Herstellers ausgewerteten Daten nach 78 Monaten liegen bei **84,8** vs **77,6**%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben

Die ereignisfreie Überlebenszeit war einer der beiden primären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Auswertung zeigt weiterhin eine signifikante Verbesserung mit einer HR von 0,65 und einem p<0,001. Der Median der ereignisfreien Überlebenszeit wurde bisher nicht erreicht.

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

Die Rate pathologischer Komplettremissionen nach der neoadjuvanten Therapie war einer der primären Studienendpunkte. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Pembrolizumab-Arms mit **63,0** vs **55,6**%, die Daten haben sich nicht geändert.

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

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

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 lag mit **82,4** vs **78,7**% etwas höher im Pembrolizumab- als im Kontrollarm, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Schwere, Therapie-bezogene unerwünschte Ereignisse, die häufiger im Pembrolizumab- als im Kontrollarm auftraten, waren Fieber (28,2%), Hypothyreose (15,1%), Diarrhoe (40,6%), Exanthem (29,9%), Appetitlosigkeit (22,7%) und Hypokaliämie (11,2%).

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

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. In der Bewertung findet eine Aufrechnung der Verbesserung von ereignisfreiem Überleben und Gesamtüberlebenszeit gegenüber den Nebenwirkungen statt. Hierfür fehlt weiterhin eine validierte Methodik.

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

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

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab A

6. Kombinationstherapie

Pembrolizumab wird in Kombination mit Zytostatika, hier aber nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Das Warten hat sich gelohnt. Nach längerer Nachbeobachtungszeit zeigt sich eine Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit als auch – vielleicht noch informativer – eine Erhöhung der ereignisfreien und der Gesamtüberlebenszeit nach 5-7 Jahren.

Bereits nach Erstpublikation der Daten zum Einsatz von Pembrolizumab in der Behandlung des frühen Mammakarzinoms hatten die DGHO und andere Fachgesellschaften die Therapie mit Checkpointinhibitoren beim TNBC zum neuen Standard erklärt. Nach der längeren Nachbeobachtungszeit wird diese Empfehlung eindrucksvoll bestätigt. Die Analysen zeigen ebenfalls, dass der frühe Einsatz der Checkpoint-Inhibition sinnvoll und alternativlos ist. Ein späterer Einsatz im metastasierten Stadium kompensiert diesen Vorteil nicht.

Neue Sicherheitssignale zeigen sich in den aktuellen Analysen nicht.

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

8. Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom.

Status März 2024. [AGO 2024D 26 Therapiealgorithmen MASTER schwarz \(ago-online.de\)](#)

2. AWMF Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032-045OL, Juli 2021. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf
3. Schmid P, Cortes J, Dent R et al.: Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. NEJM 386:556-567, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2112651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651)
4. Schmid P, Cortes J, Dent R et al.: Overall Survival with Pembrolizumab in Early Stage Triple-Negative Breast Cancer. NEJM 391:1981-1991, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2409932](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409932)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

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