

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab
Neues Anwendungsgebiet:
**Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-
Expression ≥ 10 (CPS), Kombination mit
Chemotherapie)**

Berlin, den 9. März 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Kombination mit Chemotherapie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1289,

Auftrag: A21-145, Version 1.0, Stand: 11.02.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5227/2021-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-752.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-11-15-D-752:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/757/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Eingeschlossene Studie	5
Eingeschlossene Endpunkte	7
Mortalität.....	7
OS	7
Morbidität.....	7
Symptomatik und Gesundheitszustand.....	7
Sicherheit (kumulative Inzidenzen)	7
UE	7
Schwerwiegende UE (SUE)	7
Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3+).....	7
Immunvermittelte SUE	7
Immunvermittelte schwere UE	7
Diarrhö	7
Dysgeusie	8
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	8
Literaturverzeichnis.....	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den „Programmed cell death-1“(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (1).

Pembrolizumab ist u. a. zugelassen in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidierten, nicht resezierbaren oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben (1).

Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab in o. g. Indikation bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem, nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren („Combined Positive Score“ [CPS] ≥ 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben ^b	Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierender, inoperabler Erkrankung, die isoliert vorliegt, d. h. ohne Nachweis von Fernmetastasen, zum einen eine Strahlentherapie als etwaige kurative Option nicht in Betracht kommt und zum anderen Maßnahmen mit dem Ziel eine Operabilität zu erreichen, z. B. neoadjuvante Therapie, falls eine solche angezeigt ist, ausgeschöpft worden sind.

c. Der pU wählt Paclitaxel und nab-Paclitaxel aus.

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingeschlossene Studie

Es wurde die zulassungsrelevante Studie KEYNOTE-355 eingeschlossen (2). Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte klinische Studie der Phase III zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (P+CHEM) gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (CHEM). Die Chemotherapie war dabei jeweils eine Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Verwendung von Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin. Es wird nur eine Teilpopulation betrachtet, da Gemcitabin/Carboplatin nicht von der ZVT umfasst ist. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

In die Studie KEYNOTE-355 wurden insgesamt 847 Patientinnen mit ECOG 0–1 eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit P+CHEM (N = 566) oder CHEM (N = 281) zugeteilt.

Koprimäre Endpunkte der Studie KEYNOTE-355 waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit-

tels der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und der visuellen Analogskala (VAS) EQ-5D) sowie zur Sicherheit und zu den unerwünschten Ereignissen (UE).

Durch die Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 kommt es zu einer Selektion von Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand.

Ferner gibt es Unsicherheiten bezüglich der verabreichten Chemotherapie.

Die Einschlusskriterien der Studie Keynote-355 können nicht verhindern, dass auch Patientinnen mit Eignung für eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie in die Studie eingeschlossen wurden. In der Gruppe mit CPS > 10 waren 40 % nicht (neo)adjuvant vorbehandelt. Es wird vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) nicht dargelegt, dass bei keiner dieser *de novo* metastasierten Patientinnen eine Anthrazyklintherapie möglich war.

Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie nicht zugelassen, die Zulassung besteht erst nach Fehlschlagen der Erstlinientherapie, wenn eine standardgemäße Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. Das IQWiG akzeptiert (IQWiG Dossierbewertung S. 4), dass nab-Paclitaxel auch an Stelle von Paclitaxel eingesetzt werden könne, geht jedoch nicht auf die Unsicherheit bezüglich der Äquivalenzdosis ein. Die FDA (U.S. Food & Drug Administration) empfahl für Paclitaxel eine Dosis von 175 mg/m² q3w, für nab-Paclitaxel eine Dosis von 260 mg/m² q3w, was einer um 49 % höheren Dosis entspricht (3); bei wöchentlicher Gabe der Taxane wird eine höhere Dosisintensität toleriert und angewandt. Die gewählte nab-Paclitaxel-Dosis von 100 mg/m² q3/4w (Dosisintensität 75 mg/m²/w) führt zu einer Untertherapie. Niedrig dosiertes nab-Paclitaxel ist keine etablierte Erstlinientherapie metastasierter Mammakarzinome. Auch die Paclitaxeldosis ist niedrig angesetzt, was vom IQWiG als vermutliche Unterversorgung im Vergleichsarm bewertet wird (IQWiG Dossierbewertung S. 6). Eine Übertragbarkeit auf die Versorgung ist durch die zu niedrigen Taxandosen eingeschränkt. [Dossier pU, Modul 4B, Anhang G, S. 102–103]

Die Darstellung der Folgetherapien zum Datenschnitt vom 11.12.2019 (Modul 4B, Anhang G, S. 102–103) belegt bei nur 53 % der Kontrollarmpatientinnen und 48 % der Prüfarmpatientinnen eine systemische Folgetherapie. Es erfolgte kein Crossover.

Die Operationalisierung des Endpunktes Sicherheit als „mediane Zeit bis zum Ereignis“ für das Auftreten von UE ist nicht zielführend. Für die klinische Bewertung der Toxizität sind primär die kumulativen Inzidenzen der UE in den beiden Therapiearmen wichtig. Insbesondere bei der Beurteilung von Checkpoint-Inhibitoren führt diese Operationalisierung zu einer sehr hohen Verzerrung, da bekannt ist, dass viele der Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren, wie die typischen immunvermittelten UE, erst verzögert auftreten. Aus diesem Grund werden von der AkdÄ für die Beurteilung des Endpunktes Sicherheit nur die kumulativen Inzidenzen herangezogen.

Eingeschlossene Endpunkte

Mortalität

OS

- Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

P+CHEM 29,7 vs. CHEM 16,1 (Hazard Ratio (HR) 0,56; p = 0,05)

Somit zeigt sich für den Endpunkt OS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von P+CHEM im Vergleich zu CHEM.

Morbidität

Symptomatik und Gesundheitszustand

- Diarrhö

Für die Skala „Diarrhö“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von P+CHEM im Vergleich zu CHEM.

- Symptome im Brustbereich

Für die Skala „Symptome im Brustbereich“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von P+CHEM im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie.

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ und für die Skala „Sexueller Genuss“ lagen keine verwertbaren Daten vor.

Sicherheit (kumulative Inzidenzen)

UE

- P+CHEM 97,9 % vs. CHEM 95,7 %

Schwerwiegende UE (SUE)

- P+CHEM 29,5 % vs. CHEM 14,9 %

Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3+)

- P+CHEM 64,2 % vs. CHEM 48,9 %

Immunvermittelte SUE

- P+CHEM 4,2 % vs. CHEM 0 %

Immunvermittelte schwere UE

- P+CHEM 8,4 % vs. CHEM 0 %

Diarrhö

- P+CHEM 43,2 % vs. CHEM 14,9 %

Dysgeusie

- P+CHEM 12,6 % vs. CHEM 0 %

Basierend auf diesen kumulativen UE-Inzidenzen wird sichtbar, dass sowohl mehr als auch mehr schwere und schwerwiegende UE im P+CHEM-Arm auftraten und dieser somit toxischer war.

Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ lagen keine verwertbaren Daten vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aufgrund von den genannten Schwächen der Studie wird dem IQWiG zugestimmt, dass allenfalls ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Es besteht ein OS-Vorteil für P+CHEM. Diese Kombination ist jedoch toxischer als die alleinige Chemotherapie. Es besteht trotzdem in der Zusammenschau ein Zusatznutzen für P+CHEM in dieser Indikation. Die AkdÄ stimmt insgesamt der Bewertung des IQWiG zu, dass dieser Zusatznutzen jedoch aufgrund der hohen Unsicherheit allerdings nicht quantifizierbar ist.

Es bestehen Parallelen zum im Jahr 2020 abgeschlossenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu Atezolizumab/nab-Paclitaxel (IMpassion 130-Studie, (4): Das Problem der niedrigen nab-Paclitaxel-Dosis (100 mg/m² q3/4w) wurde in der Anhörung und in der Begründung des G-BA-Beschlusses kritisch diskutiert (5;6).

In der Folgestudie Impassion131 (7) wurde bei sonst ähnlichem Design Paclitaxel 90 mg/m² q3/4w anstelle von nab-Paclitaxel angewandt – darunter ergab sich weder für das PFS noch für das OS (HR 1,12) ein Vorteil. Dies führte durch den pU zum Rückzug dieser Atezolizumab-Zulassung in den USA (8).

Aus den dargestellten Gründen sieht die AkdÄ für Pembrolizumab in der vorliegenden Indikation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf drei Jahre. Zudem empfiehlt die AkdÄ die Vorlage weiterer klinischer Daten, um den Zusatznutzen von Pembrolizumab in dieser Indikation zu festigen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal rezidiertem, nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses auf drei Jahre.

Literaturverzeichnis

1. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 25 mg/ml Kozenrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Oktober 2021.
2. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020; 396: 1817-1828.
3. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al.: Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 313-321.
4. Emens LA, Adams S, Barrios CH et al.: First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2021; 32: 983-993.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom), Nr. 860, A19-81, Version 1.0, Stand: 20.12.2019: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Atezolizumab/Atezolizumab-IE.pdf> (letzter Zugriff: 25.02.2022). Berlin, Stand: 23. Januar 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6471/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-470_TrG.pdf (letzter Zugriff: 25.02.2022). Berlin, 2. April 2020.
7. Miles D, Gligorov J, Andre F et al.: Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 994-1004.
8. Genentech withdraws breast cancer indication from tecentriq: <https://www.breastcancer.org/research-news/genentech-withdraws-breast-cancer-indication-from-tecentriq>. Letzter Zugriff: 25. Februar 2022.